

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUK TANISI ALAN
KADINLARDA BÖLGESEL BEYİN KAN AKIMI
DEĞİŞİKLİKLERİNİN Tc-99m HMPAO BEYİN PERFÜZYON
SPECT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Feride Meltem ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Sevim Süreyya ÇERÇİ

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1471 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2007

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince, mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, bana mesleğimi sevdiren çok değerli hocam Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a,

Tez çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren, asistanlık eğitimim süresince ilgisi ve güler yüzlü desteği ile güç bulduğum, çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. S. Süreyya ÇERÇİ'ye,

Eğitimime katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Berna OKUDAN'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli meslektaşlarım Dr. Harun SÜSLÜ, Dr. Semahat SAĞLAM, Dr. Aslıhan İLHAN ve Dr. Yadigar KILIÇKAYA'ya,

Yardımları, destekleri ve sıcaklıkları ile çalışmayı daha keyifli hale getiren tüm Nükleer Tıp personeline,

Hayatımın her döneminde hissettirdikleri sevgi ve destekleri için başta canım annem Gönül ÖZBEK ve canım babam O. Nuri ÖZBEK olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. F. Meltem ÖZBEK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Kadın Üreme Sistemi Fizyolojisi ve Menstrüel Siklusun Regülasyonu.....	4
2.3.1. Hipotalamus-Hipofiz Aksı	4
2.3.2. Overler ve Hormonları	5
2.3.2.1. Östrojen.....	6
2.3.2.2. Progesteron	6
2.4. Menstrüel Siklus	6
2.4.1. Foliküler Evre	7
2.4.1.1. Primordial Folikül.....	7
2.4.1.2. Preantal Folikül.....	7
2.4.1.3. Antral Folikül.....	8
2.4.1.4. Preovulatuvar Folikül	8
2.4.2. Ovulasyon	8
2.4.3. Luteal Evre.....	9
2.5. Etiyoloji	10
2.5.1. Gonadal Steroidler ve Gonadotropinler	10
2.5.1.1. Gonadal Steroidler	10
2.5.1.2. Gonadotropinler	11
2.5.2. Nörotransmitterler.....	12
2.5.2.1. Serotonin	12
2.5.2.2. Melatonin	13
2.5.2.3. GABA(Gama Amino Bütirik Asit).....	13

2.5.3. Endojen Opioidler	13
2.5.4. Prostaglandinler	14
2.5.5. Prolaktin.....	14
2.5.6. Piridoksin (B6).....	15
2.5.7. Karbondioksit.....	15
2.5.8. Genetik Etmenler	15
2.5.9. Diğer Faktörler.....	15
2.5.9.1. Androjenler	15
2.5.9.2. Kortizol	16
2.5.9.3. Aldosteron.....	16
2.5.9.4. Hipotalamo-Pituiter-Tiroid Eksenini	16
2.6. Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi.....	16
2.7. Beyin Kan Akımı	18
2.8. Beyin Görüntülemesinde Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri.....	19
2.9. Beyin SPECT Görüntülemesinde Kullanılan Radyofarmasötikler	21
2.9.1. Teknesyum-99m (Tc^{99m}).....	22
2.9.2. Xenon-133 (Xe^{133})	24
2.9.3. I^{123} -isopropylidoamphetamine (I^{123} -IMP).....	24
2.9.4. Tc^{99m} - Hexamethylpropyleneamineoxime (Tc^{99m} -HMPAO).....	24
2.9.5. Tc^{99m} -Etilsistein Dimer (Tc^{99m} -ECD).....	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Günlük Kayıt Çizelgesi.....	27
3.2. Tc^{99m} -HMPAO SPECT Uygulaması	28
3.3. İstatistik.....	29
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. ÖZET	47
7. SUMMARY	49
8. KAYNAKLAR	50
EKLER	57

KISALTMALAR

PMDD	: Premenstrüel Disforik Bozukluk
Tc^{99m}	: Teknesyum-99m
HMPAO	: Hexamethylpropyleneamineoxime
ECD	: Etilsistein dimer
Xe¹³³	: XENON-133
SPECT	: Single photon emission computed tomography
PET	: Positron Emisyon Tomografi
rCBF	: Bölgesel beyin kan akımı
KBB	: Kan beyin bariyeri
ROI	: İlgi alanı
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinizan hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılayıcı hormon
SSS	: Santral sinir sistemi
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Magnetic Resonance Imaging

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: PMDD’li olgularda yaş ve günlük kayıt çizelgesi skorları (premenstrüel ve postmenstrüel)	35
Tablo 2: Kontrol olgularında yaş ve günlük kayıt çizelgesi skorları (premenstrüel ve postmenstrüel)	35
Tablo 3: PMDD grubu ile kontrol grubunun premenstrüel dönemde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri	36
Tablo 4: PMDD grubu ve kontrol grubunda postmenstrüel dönemde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri	37
Tablo5: PMDD tanısı alan grupta premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri	38
Tablo 6: Kontrol grubunda premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri	39

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: PMDD grubu ile kontrol grubunun premenstrüel dönemde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri.....	40
Grafik 2: PMDD tanısı alan grupta premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Tc ^{99m} HMPAO Beyin SPECT çalışmasında canthomeatal hat referans alınarak oluşturulan oblik-transaksiyal (a), koronal (b), sagittal (c) kesitler	29
Resim 2 a: Transaksiyel kesitte serebellumdan alınan ilgi alanı	30
Resim 2 b: Transaksiyel kesitte frontal, temporal ve oksipital korteksten elde edilen ilgi alanları.....	31
Resim 2 c: Transaksiyel kesitte bazal ganglionlar, insula ve talamusdan elde edilen ilgi alanları.....	32
Resim 2 d: Transaksiyel kesitte parietal korteksten elde edilen ilgi alanları.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Reprodüktif dönemde kadınların en sık karşılaştıkları problemlerden birisi olan Premenstrüel disforik bozukluk (PMDD), menstrüel siklusun özellikle menstrüasyon öncesi evresinde ortaya çıkan, menstrüasyondan sonra kaybolan duygusal, davranışsal ve fiziksel belirtiler olarak tanımlanabilir. Genel olarak bir çok siklusta ortaya çıkan ve menstrüel siklusun luteal evresiyle yineleyici ilişki içerisinde oluşan bu bozukluk, bireyde sosyal yada mesleki işlev bozukluğuna yol açacak kadar şiddetli olabilmektedir. PMDD’de şişkinlik, kilo artışı, mastodinia, abdominal rahatsızlık ve ağrı, enerji azlığı, baş ağrısı gibi fiziksel şikayetler ile birlikte disfori, depresif mizaç, irritabilite, anksiyete, yetersizlik, kontrolü yitirme duyguları gibi affektif değişiklikler en sık rastlanan yakınmalardır.

Menstrüel siklusu ilk olarak 14 yaşında başlayan, 45 yaşında menapoza girdiği kabul edilen her kadında, yaşamı boyunca 300’ün üzerinde menstrüel siklus oluştuğu hesaplanırsa, sorunun önemi oldukça açık bir şekilde anlaşılabilir. Farklı kültürlerde değişik görülme oranları belirtilse de PMDD’nin kadınların %30-80’ini etkilediğine inanılmaktadır.

Farklı psikolojik ve somatik değişikliklerle ortaya çıkan ve bireyin sosyal veya mesleki işlev bozukluğuna yol açacak kadar şiddetli olabilen bu bozukluğun etiyojisi hakkında çok sayıda biyolojik teori ileri sürülmesine rağmen, üzerinde konsensus sağlanmış net bir bilimsel kanıt bulunamamıştır. Günümüze değin, PMDD’li kadınlarda üreme hormonları, çeşitli nörotransmitterler, endojen opiatlar ve genetik faktörler gibi birçok etken hakkında çalışmalar yapılmış ancak beyin kan akımı ve metabolizmasındaki değişiklikler yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada PMDD tanısı alan kadınlarda premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde ki bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin Tc-99m Hexamethylpropyleneamineoxime (HMPAO) beyin perfüzyon SPECT ile değerlendirilmesi ve bulguların kontrol grubu ile karşılaştırarak, farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Menstrüel siklusun değişen fazlarıyla birlikte kadınların psişik durumlarında da bir takım farklılaşmalar olduğu şekildeki gözlemlerin geçmişı oldukça eskilere, Hipokrat dönemine dek uzanmaktadır (1). Hipokrat zamanındaki Yunan hekimleri, ağırlık duygusu, baş ağrısı, kulak çınlaması ve gözlerinin önünde küçük lekeler görülmesi şeklinde minör premenstrüel değişiklikleri tanımlamışlardır (2).

Premenstrüel sendromla ilişkili modern çalışmalar 1931 yılında Robert Frank'ın premenstrüel sendrom tanımlaması ve hormonal patogeneziyle ilgili varsayımı ile başlamıştır (3). Frank semptomların oluşumunu over yetersizliği ile açıklamış ve adetten önceki 7-10 gün boyunca ortaya çıkıp kanamanın başlamasıyla hafifleyen ödem, başağrısı, kilo artışı, huzursuzluk ve gerilim yakınmaları olduğunu gözlediği 15 kadının durumunu “premenstrüel gerginlik” olarak ifade etmiştir (4). 1938'de Israel yakınmaların düşük progesteron düzeyleri ile bağlantılı olabileceğini söylemiş (5). 1952 yılında “premenstrüel sendrom” terimini ilk kez kullanan Katharina Dalton ise, belirtilerin premenstrüel dönemde ortaya çıkıp postmenstrüel olarak kaybolması ve her döngüde tekrarlamasının tanı için gerekli olduğunu belirtmiştir (6).

1980'lerde pek çok araştırmacının menstrüel siklus sırasında ortaya çıkan duygu durum ve davranış değişiklikleri üzerine odaklanmaya başlamasıyla metodolojik konularla ilgili sorunlar fark edildi. Psikiyatrik tanı sınıflandırmalarından International Classification of Diseases-9'da (ICD-9) “Premenstrüel gerginlik sendromları” başlığı altında, genitouriner sistem bölümünde, fiziksel bir bozukluk olarak ve ICD-10'da ise “Ruhsal yada davranışsal etkenlere bağlı fizyolojik işlev bozuklukları” başlığı altında, “Menstrüasyon döngüsüne bağlı ruhsal gerginlik şeklinde yer almıştır. 1987 de Geç Luteal Faz Disforik Bozukluğu (LLPDD) için tanı ölçütleri önerilmiş ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III-R'de (DSM III-R) ileri inceleme gerektiren öneri düzeyinde tanı kategorileri arasında yer almıştır, DSM III-R ye göre psişik semptomların önemi fiziksel olanlara oranla daha fazla vurgulanmakta ve tablo psikiyatrik bir sendroma daha yakın değerlendirilmektedir (7). Oluşturulan DSM IV Çalışma Grubu ise çok da kabul görmemiş olan LLPDD yerine Premenstrüel Disforik

Bozukluk (PMDD) ismini önerdi, ve PMDD “Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluklar” grubu içine dahil edildi (8).

DSM IV’e göre Premenstrüel Disforik Bozukluk Araştırma Ölçütleri

A. Geçen yıl boyunca menstrüel dönemlerin çoğunda aşağıdaki belirtilerin beşi yada daha fazlası luteal fazın son haftasında görülmekte ve folliküler faz başladıktan sonra birkaç gün içinde düzelmekte, adet sırasında olmamaktadır. Belirtilerden en az biri esas belirti olmak üzere

- Depresif duygudurum veya disfori (esas belirti)
- Anksiyete veya gerginlik (esas belirti)
- Duygulanımda değişkenlik (esas belirti)
- İritabilite (esas belirti)
- Olağan etkinliklere karşı ilgi azalması
- Konsantrasyon güçlüğü
- Enerji azlığı
- İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme yada aşırma
- Hipersomni veya insomni
- Denetimden çıkma duygusu
- Diğer fiziksel belirtiler (göğüslerde hassasiyet, şişkinlik, baş ağrısı, eklem veya kas ağrıları, kilo alma gibi)

B. Belirtiler iş yaşantısı, okul veya sosyal aktiviteler yada başkaları ile olan ilişkilerde güçlükler yol açmaktadır (örneğin sosyal aktivitelere katılmada azalma, üretkenlikte azalma, iş ve okul işlevselliğinde azalma)

C. Belirtiler sadece bir başka bozukluğun örneğin major depresif bozukluk, panik bozukluk, distimik bozukluk veya kişilik bozukluğu belirtilerinin alevlenmesine bağlı değildir (Bununla beraber bu bozuklukların herhangi birinin üstüne binmiş olabilir).

D. A, B ve C kriterleri en az iki adet dönemi boyunca günlük ölçümlerle doğrulanmalıdır.

2.2. Epidemiyoloji

Premenstrüel belirtilerin toplumda yaygın olduğu ve önemli oranda duygudurum morbiditesine katkıda bulunduğu ispatlanmıştır (3). Epidemiyoloji çalışmaları PMDD prevalansı konusunda hangi semptom ve hangi değişikliklerin ölçüldüğüne bağlı olarak karışık sonuçlar sağlar (9). Farklı çalışmalarda premenstrüel yakınmaların % 20-90 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (10,11). Ancak bu kadınların çoğunda belirtiler hafiftir. 1980 de Andersch'in İsveçli kadınlarla yaptığı retrospektif bir epidemiyolojik çalışmada kadınların % 2-3'ünün şiddetli ve rahatsız edici düzeylerde semptom tanımladıkları, % 10'unun premenstrüel değişiklikler sebebi ile tedavi aradıkları, % 70'inin hafif veya orta şiddette psikik ve emosyonel değişiklikler tanımladıkları sonuçları elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada %92 kadının en az bir premenstrüel semptom bildirdiği, % 15-20'sinin ise sosyal ilişki ve çalışma düzenini bozacak düzeyde premenstrüel şikayetleri olduğu saptanmıştır (10,12). 1972 de, Türk kadınlarının da içinde bulunduğu ve Nijerya, Yunan, Japon, Amerika gibi çeşitli ülke kadınlarının katıldığı bir çalışmada premenstrüel semptomların Nijeryalı ve Türk kadınlarında en sık, Japon kadınlarında ise en az bulunduğu sonucunu elde etmişlerdir ve bu çalışmada Türk kadınlarında en sık semptomun (%88) gerginlik olduğu bulunmuştur (13).

2.3. Kadın Üreme Sistemi Fizyolojisi ve Menstrüel Siklusun Regülasyonu

Ovülasyonun kontrolü ve menstrüasyonun regülasyonu oldukça karmaşıktır. Hipofiz ve gonad hormonları arasındaki dinamik ilişkiler normal reproduktif sürecin siklik doğasından sorumludur. Bu hormonal değişiklikler, ovaryumda morfolojik değişikliklere yol açar. Biyolojide en olağanüstü olaylardan biri bu sistemin koordinasyonudur. Kadın üreme sistemi fizyolojisini öğrenmek için menstrüel sıklusta rol alan yapıların ve işlevlerinin bilinmesi gereklidir.

2.3.1. Hipotalamus-Hipofiz Aksı

Hipotalamus-hipofiz aksı ovülasyonun düzenlenmesi açısından önemlidir. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH),

hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla hipofiz ön lobuna taşınır. GnRH etkisiyle hipofizin bazofilik gonadotrop hücrelerinden glikoprotein yapısındaki, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salgılanır.

FSH overlerdeki primordiyal foliküllerin büyümesini ve Graaf folikülü olarak gelişmesini sağlar. Her menstrüel siklusta, salgılanan FSH miktarına bağlı olarak overlerdeki 10-20 kadar primordiyal folikül uyarılır ve primer folikül adını alır. Ancak bunlardan genellikle bir tanesi tam olgunluğa ulaşır. Dominans kazanarak gelişmesini sürdüren bu folikül, boyutuyla orantılı, giderek artan miktarlarda östrodiol salgılar. Dolaşımdaki östrodiol düzeyinin yükselmesi, hem diğer primer foliküllerin gelişmesini engeller, hem de hipofiz üzerine negatif feedback etki oluşturarak FSH salgılanmasını azaltır.

Siklusun ortasına yakın dönemde yükselmeye devam eden östrodiol düzeyi, hipotalamus-hipofiz üzerine bu kez pozitif feedback etki gösterir. Bu etki iki yönde çalışır; ilkinde östrojenin hipotalamus üzerindeki uzun süreli feedback etkisiyle daha fazla GnRH salgılanır ve pik oluşur, östrojenin hipofiz üzerindeki kısa süreli feedback etkisiyle ise hücreler GnRH ye daha duyarlı hale gelir. Bu iki uyarı ani dalgalanmaya ve hipofizden en üst düzeyde LH ve daha düşük düzeyde FSH salgılanmasına yol açar. Bu artan FSH ve LH etkisiyle Graaf folikülü tam olgunluğa erişir. Pikten sonra 16-24 saat içinde ovülasyon oluşur. Folikül, ovülasyonu izleyen dönemde progesteron salgılayan korpus luteuma dönüşür. Ovülasyon sonrası döllenme meydana gelmemişse endometriyuma hormonal destek sağlayan östrodiol ve progesteron düzeyleri azalır. Buna bağlı olarak FSH üretimindeki negatif inhibisyon kalkar ve tüm siklus yeniden başlar.

2.3.2. Overler ve Hormonları

Pubertede her overde yaklaşık 300.000 primordiyal folikül bulunur. Menopoza kadar, her ay bunların 10-20 tanesi olgunlaşmaya başlar ve kadın cinsiyet hormonları olan östrojen ve progesteron salgılar. Bu hormonların, başta memeler, fallop tüpleri, uterus ve vajina olmak üzere bir çok vücut dokusu üzerine etkisi vardır. Overler kadın cinsiyet hormonlarının yanı sıra çok az miktarda erkeklik hormonu da üretir.

2.3.2.1. Östrojen

Östrojenin temel işlevi memeler, uterus ve vajinanın gelişmesini sağlamaktır. Vulva ve vajinada kas ve epitel gelişimini sağlar. Vajina ortamının asiditesinin düzenlenmesinden de sorumludur. Vajinada damarlanmayı artırır ve progesteronlarla birlikte kas tonusunu sağlar. Östrojen aynı zamanda endometriyumun gelişmesini sağlar. Uterusun damarlanmasını, kas kitlesinde artışı sağlayarak infantil uterusu erişkin tipe dönüştürür. Gebelikte uterustaki büyüme, öncelikle östrojene bağlıdır. Serviksin müsküler yapıda olmayan dokuları da östrojenden etkilenir ve servikte yumuşama ile birlikte, epitelden mukus salgılanır. Östrojen yokluğunda, endometriyum atrofikleşir. Menopoz sonrası, uterus boyutlarındaki azalma östrojen yokluğuna bağlıdır.

2.3.2.2. Progesteron

Başlıca korpus luteumdan salgılanır ancak gebelik boyunca plasenta da progesteron salgılar. Progesteron, östrojenin dokular üzerindeki etkisini düzenler. Progesteron aynı zamanda genital organlar ve memeler üzerine de etkilidir, ancak dokuların aynı anda, ya da önceden östrojenle duyarlılık kazanması gereklidir. Vajina epitelinin gelişimini yavaşlatır ve hücreler daha az glikojen içerir. Serviks sekresyonlarını yoğunlaştırarak servikal mukusu kalınlaştırır. Progesteron, östrojen tarafından uyarılmış endometriyumun üzerine etki ederek glandüler hücreleri genişletir ve glikojenden zengin mukus salgılanmasını uyarır, derialtı yağ dokusunda artışa yol açar. Bazal vücut ısısında 0,2-0,5°C.lik artışa da neden olur. Progesteronun servikte tonusu artırıcı etkisi vardır. Bu nedenle serviks, progesteron etkisindeki ovülasyon sonrası dönemde ovülasyon öncesine kıyasla daha sıkıdır. Progesteron düz kasların bağlarını gevşetir, ancak bu etki yalnızca gebelik süresince belirgindir.

2.4. Menstrüel Siklus

Başlıca üç evreye ayrılarak incelenebilir:

Foliküler evre

Ovülasyon

Luteal evre

2.4.1. Foliküler Evre

Uygun sayıda folikülü, ovülasyona hazırlamak için bu evrede bir dizi olay gelişir. İnsan ovaryumunda, bu foliküler gelişimin sonunda, tek bir matür folikül varlığını sürdürmeye devam eder. Bu gelişim 10-14 günlük bir süreçte oluşur. Hormonların folikül üzerine bir dizi etkileri sonucunda primordial folikül; ovülasyona dek preantral, antral ve preovülatuar folikül şeklinde bir dizi gelişim döneminden geçer.

2.4.1.1. Primordial Folikül

Primordial folikül granülaza hücrelerinin tek sıralı bir tabaka halinde çevrelediği bir oositten ibarettir. Yaklaşık 50 mikrometre çapındadır. Foliküller sayıları tükeninceye kadar tüm fizyolojik koşullar altında büyümeye başlarlar. Foliküllerin gelişimi, gebelikte ve anovülatuar sikluslarda kesilebilir. Herhangi bir siklusta, hangi foliküllerin ya da kaç folikülün gelişeceğini belirleyen düzenek bilinmemektedir.

Foliküller, gonadotropin stimülasyonundan bağımsız olarak gelişmeye başlarlar. Bu dönemdeki en önemli olay FSH düzeyindeki artıştır. Böylece bir grup folikülün atreziye uğraması önlenir.

2.4.1.2. Preantal Folikül

Bu evrede oosit büyür ve etrafı zona pellucida isimli bir membran ile çevrilidir. Granüloza hücreleri çoğalmak suretiyle çevredeki stromadan farklılaşmaya başlayan tekal tabakaları oluştururlar. Bu gelişim, gonadotropinlere bağlıdır.

FSH 'nın etkisiyle, granüloza hücrelerindeki FSH reseptörlerinin konsantrasyonu artar. FSH ise, bu hücrelerdeki aromatzasyonu uyararak suretiyle androjenleri östrojenlere çevirirler. Androjenler, düşük konsantrasyonlarda kendi aromatzasyonlarını arttırarak östrojen üretimine katkıda bulunurken; yüksek konsantrasyonlarda, kısıtlı olan aromatzasyon kapasitesi aşın derecede zorlanır. Böylece folikül androjenik bir duruma gelir ve sonunda atreziye ugrar. Özetle; bir folikülün başarısı, bir androjen mikro ortamını, bir östrojen mikro ortamına dönüştürebilme yeteneğine bağlıdır.

2.4.1.3. Antral Folikül

Östrojen ve FSH'nın sinerjik etkisi altında foliküler sıvı üretimi artar ve antral evreye geçilir. Normalde menstrüel siklusun ortasına ya da hemen sonrasına kadar foliküler sıvıda LH bulunmaz. LH düzeyleri, plazma ve antral sıvıda çok erken bir dönemde yükseldiği takdirde granülaza hücrelerindeki mitotik aktivite azalır. Folikül içindeki androjen düzeyleri yükselir ve oositte dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar.

LH reseptörleri bulunan teka hücrelerinde LH etkisiyle sentez edilen androjenler; daha sonra granuloza hücrelerinde FSH'ya bağlı aromatisasyon ile androjenlere çevrilir. Östrojenler, hipotalamo-hipofizer düzeyde FSH üzerine negatif feedback etki ile daha az gelişmiş diğer foliküllerden gonadotropin desteğinin kesilmesine neden olur (14). Böylece dominant folikül hariç olmak üzere diğer bütün foliküllerin gelişimi inhibe olur.

Dominant foliküldeki FSH reseptör sayısının oldukça fazla ve tekal vasküler ağacın, diğer foliküllerdekinin iki katı kadar olması; gonadotropin düzeylerinin azalmasına karşın dominant folikülün gelişimini sürdürmesini sağlar. FSH etkisiyle, granülaza hücrelerinde LH reseptörleri gelişir. Folikül içerisindeki östrojen düzeylerinin artışı ile birlikte FSH, etki odağını kendi reseptörlerinden LH reseptörlerine kaydırır.

2.4.1.4. Preovulatuvar Folikül

Teka hücreleri vakuolize olurken, granuloza hücrelerinde lipid inklüzyonlar oluşur. Oosit ise mayoz bölünmesini kaldığı yerden sürdürür.

Preovulatuvar folikül olgunlaştıkça, östrojen miktarı giderek artar ve ovulasyondan yaklaşık 24-36 saat önce hızla zirve düzeyine ulaşır (14). FSH düzeyleri azalırken, LH düzeyleri düzenli bir şekilde artar. LH ise, kendi reseptörlerini etkilemek suretiyle granülaza hücrelerinin lüteinizasyonunu stimüle eder ve progesteron üretimi başlar. Ovulasyondan 12-24 saat önce LH'nin pik düzeyine ulaştığı gün dolaşımdaki progesteron düzeylerinde de önemli bir artış oluşur

2.4.2. Ovulasyon

Ovulasyon zamanı, aynı kadında bile, bir siklustan diğerine değişiklik göstermektedir. LH düzeylerinin pike ulaşmasından 10-12 saat; östrodiol düzeylerinin

piki ulaşmasından 24-36 saat sonra ovulasyon oluşur. LH düzeylerindeki artış; oositte mayoz bölünme, granüloza hücrelerinin luteinizasyonu ve folikül rüptürü için gerekli olan prostaglandin sentezini başlatır.

Artan progesteron düzeyleri, negatif feedback etkiyle LH düzeylerindeki artışı sonlandırıcı bir etki gösterir, LH ve/veya progesteronun stimülasyonu ile folikül içindeki kollajenaz ve plazmin gibi proteolitik enzimler aktive olur. Sonuçta folikül duvarında gerilme ve incelme şeklinde dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar (14).

Ovulasyondan hemen önce foliküler sıvı hacmi hızla artar. Prostaglandin E ve Prostaglandin F düzeyleri, ovulasyondan önce piki ulaşır. Prostaglandinler ya folikül duvarını sindiren serbest lizozomal enzimleri etkileyerek ya da ovaryumda bulunan düz kas hücrelerinin kasılmasına neden olarak oositin dışarı çıkmasına yardımcı olurlar. Prostaglandin sentezi inhibe edilecek olursa, luteinizasyon ve oosit matürasyonu süreçleri etkilenmeksizin folikül rüptürü bloke olur.

2.4.3. Luteal Evre

Ovulasyondan sonraki ilk 3 gün boyunca granüloza hücrelerinin çapı artar ve lutein isimli, sarı renkli bir pigmentin birikimi ile birlikte karakteristik vakuollü bir görünüm alır. Bu yeni oluşan yapının adı korpus luteumdur. Korpus luteum üç tür seks steroidi (androjen, östrojen ve progesterin) sentez eder. Korpus luteumun yaşam süresi ve seks steroidi yapım kapasitesi, sürekli ve tonik LH sekresyonuna bağlıdır.

Hem östrojen hem de progesteron, negatif feedback etki ile gonadotropin düzeyini azaltarak, luteal evrede yeni foliküler gelişimini inhibe eder. Normal bir sıklısta LH düzeylerindeki artış ile menstrüasyonun başlaması arasındaki süreç 14 gün kadardır. Kadınlar arasında siklus uzunluğundaki farklılığın, foliküler büyüme ve matürasyon için gerekli olan sürenin farklılığına bağlı olduğu gayet iyi bilinmektedir. Luteal evre, gittikçe artan LH düzeyine karşın belirsiz bir şekilde uzamaz.

Korpus luteum, ovulasyondan 9-11 gün sonra hızla dejenere olur. Bu dejenerasyonun mekanizması bilinmemektedir. Ancak korpus luteumun oluşturduğu östrodiol, luteal hücrelerde morfolojik regresyona neden olmaktadır. Korpus luteumun oluşturduğu ovaryum içerisine doğrudan östrodiol enjekte edilecek olursa, luteolizisin stimüle olduğu görülür.

Gebelik oluşmadığı takdirde de korpus luteumun dejenerasyonu kaçınılmazdır. Gebelikle birlikte, miktarı giderek hızla artan insan koryonik gonadotropini (HCG) uyarısı sonucu korpus luteum, canlılığını sürdürür. Bu hormon ise, plasentanın steroid yapımını tamamen üstlendiği gebeliğin yaklaşık 9. veya 10. haftasına kadar korpus luteumun, vital steroid yapımını sürdürmesini sağlar (14).

2.5. Etiyoloji

PMDD nin oluş nedenleri halen kesin olarak bilinmemektedir. Çeşitli biyolojik teoriler, gonadal steroidler ve gonadotropinler, nörotransmitterler, endojen opiatlar, prostaglandinler, prolaktin, vitaminler, CO₂ ve genetik faktörler ileri sürülen etkenlerdir. PMDD etiyojisinde bugün üzerinde en çok durulan görüş, ovarian fonksiyonların normal olduğu ve PMDD'deki siklik olayları tetikleyen faktörün, hormonal bir dengesizlikten çok SSS deki biyokimyasal olaylar olduğu yönündedir ve bu patofizyolojik mekanizmada en çok üzerinde durulan nörotransmitter, seratonindir.

2.5.1. Gonadal Steroidler ve Gonadotropinler

Gonadal steroidler ve gonadotropinlerin PMDD deki rolü belirsizdir, ancak pek çok araştırmacı premenstrüel disforik bozukluktaki biyolojik yatkınlığı üreme hormon değişikliklerinin tetikleyebileceğine inanmaktadır.

2.5.1.1. Gonadal Steroidler

PMDD patofizyolojisinde over hormonlarının önemli rolü olduğu hipotezi, premenstrüel yakınmaların cerrahi overiektomi ve ovulasyonun ilaçla baskılanması sonucunda azalması gibi bulgularla desteklenmektedir. Bir çok çalışmada düşük luteal progesteron veya yüksek östrojen veya düşük progesteron/östrojen oranı bulunmuş ancak bu bulgular diğerlerince tekrarlanmamıştır (3). Östrojen değerleri progesterona kıyasla çok yüksek olduğunda PMDD semptomlarını tetiklediği kanıtlanmıştır (15). Siklusun ikinci yarısında progesteron eksikliğinin semptomların oluşumunda etkili olduğunu savunan çalışmalar, temellerini progesteron preparatlarının belirtileri hafifletmesi şeklindeki bulgulardan almaktadır (16,17). Katherine Dalton da, kontrol grubu kullanmadan yaptığı çalışmada premenstrüel sendromlu kadınları, progesteron kullanarak tedavi ettiğini iddia etmiş (18,19), ancak kontrol grubu kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda aynı başarı elde edilememiştir (21). Yüksek midsiklik östrojen

düzeyle de PMDD'li kadınlarda rapor edilmiştir (22). Bir çalışmada östrojen ve progesteron oranlarının farkı ile PMDD belirtilerinin şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (23). Bununla birlikte başka çalışmalarda PMDD'li kadınlarda ovarian hormonların kan düzeylerinin normal olduğu ve PMDD tanısı alan ve almayan kadınlarda hormon düzeyleri arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (23,24). Bazı araştırmacılara göre ise, östrojen ve progesteron gerçekte normal düzeylerde dir ancak sekresyon patternleri anormaldir (25).

Santral sinir sistemi üzerine östrojenin uyarıcı, progesteronun ise baskılayıcı etkileri vardır. Premenstrüel irritabilite, anksiyete ve hostilite gibi özelliklerle karakterize grupta östrojen/progesteron oranının yüksek; premenstrüel depresif özelliklerle karakterize grupta ise östrojen/progesteron oranının düşük olduğu ileri sürülmüştür (19). Östrodiol düzeyinin yükselmesi ve progesteron düzeyinin düşmesi adrenerjik aktiviteyi artırır (26). Ayrıca plazma MAO aktivitesinin premenstrüel dönemde arttığı (5), östrojenin ise MAO aktivitesini inhibe edip, santral norepinefrini (NE) arttırdığı ve moodda yükseltici etki yaptığı gösterilmiştir.(27, 28).

Premenstrüel migren ataklarının geç luteal fazda östrojen çekilmesiyle ortaya çıktığını düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır (29, 30).

2.5.1.2. Gonadotropinler

Beyin tabanında yer alan hipotalamusta bulunan peptiderjik nöronlarda salgılatıcı (releasing) ve inhibe edici hormonlar sentez edilir. Bu hücreler, hem nöronların hemde endokrin bez hücrelerinin özelliklerine sahip oldukları için, kan akımı yanı sıra beyindeki nörotransmittörlere de yanıt verirler. Bu süreç "nörosekresyon" olarak bilinmektedir. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) gonadotropinlerin regülasyonundan sorumludur. GnRH'nun yarı ömrü yalnızca birkaç dakika olduğu için, reproduktif siklusun kontrolü, GnRH'nun sabit ve düzenli salınımına bağlıdır. Bu işlev, salgılatıcı hormonlarla diğer hormonların (hipofizer gonadotropinler ve gonad hormonları) karmaşık ve koordineli ilişkilerine bağlıdır. Ayrıca santral sinir sisteminin (SSS) yüksek merkezlerinden gelen sinyaller, başta dopamin ve NE olmak üzere serotonin, melatonin ve endorfinler gibi nörotransmittörler aracılığıyla GnRH salınımını modifiye etmektedirler.

Düşük GnRH düzeyleri atipik ve mevsimsel depresyon ile ilişkili bulunmuştur ve PMDD' de kadınlardaki kolay incinebilir, depresif semptomatolojiyi açıklamaya yardımcı olmuştur (25). Bir çalışmada, GnRH agonistlerinin amenoreye neden olmakla birlikte belirtileri azalttığı görülmüştür. Diğer bir çalışmada geç luteal faz disforik bozuklukta bir progesteron antagonisti mifepriston (RU-486) verilerek, corpus luteumun regresyonuna neden olunmuş, sonuçta plazma progesteronu azalarak erken menstrüasyon ortaya çıkmıştır. Diğer bir çalışmada PMDD'li hastalar over işlevlerini korumak için mifepriston ve insan koryonik gonadotropin almışlardır. Bu grupta menstrüel siklusun endokrin fazı değişmekle birlikte belirtilerin şiddeti ve zamanı plasebo tedavisi alan hastalarla benzer olarak bulunmuştur. Ne yalnızca progesteron blokajı ne de luteal fazın baskılanması semptomların gidişini ve şiddetini değiştirmemiştir (3).

2.5.2. Nörotransmitterler

2.5.2.1. Serotonin

PMDD'de serotonerjik sistemin disregülasyonu ile ilgili güçlü kanıtlar literatürlerde yer almaktadır (31,32). Depresyon, duygu durumu değişkenliği, irritabilite, kendini kontrol edememe, anksiyete, uyku bozukluğu, agresyon, ağrı eşliğinde düşme, konsantrasyon güçlüğü gibi PMDD semptomları ile düşük serotonin düzeyleri birlikteliği gözlenmiştir (33). Yapılan hayvan deneylerinde de serotonin tükenmesinin en çarpıcı davranışsal etkileri, irritabilite ve agresyonda artıştır. Tersine beyin serotonerjik nörotransmisyonunu kolaylaştıran ilaçların sıçan ve farelerde agresif davranışı azalttığı gösterilmiştir (Eriksson ve Humble 1990). PMDD'de, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), psikolojik ve fiziksel semptomlara tedavideki etkisi son çalışmalar ile doğrulanmış, plasebo ile karşılaştırıldığında 7 kat daha etkin olduğu bulunmuştur (31). PMDD'li bireyler ile sağlıklı kontrol grubunda yapılan serotonin araştırmalarında trombositlerindeki serotonin tanıma bölgelerinde ya da premenstrüel olarak serotonin düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca östrojenin de, serotonerjik aktiviteyi, serotonerjik reseptörleri, transportu ve uptake'i arttırdığı bulunmuştur (34,35). Bu konuda dikkat çeken başka bir çalışma da, serotonin prekürsörü olan triptofanın diyetle kısıtlandığı bir grup PMDD hastasında irritabilitenin arttığı bildirilmektedir (36). Ayrıca, L-triptofan, PMDD'nin duygu durum dalgalanması,

disfori, irritabilite ve gerginlik gibi semptomların tedavisinde plaseboya göre daha etkin bulunmuştur (37).

2.5.2.2. Melatonin

PMDD etiyolojisinde ileri sürülen serotonerjik disfonksiyon teorisini desteklemek için “melatonin” de PMDD ile ilişkilendirilmiştir. Melatonin serotoninin dönüşümü ile meydana gelmektedir ve PMDD’li kadınlarda düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (38). Değiştirilmiş melatonin düzeyleri negatif affektif duygu durumu ve uyku ritimlerinde bozulmalara sebep olur ki bunlarda PMDD semptomlarındandır (22).

2.5.2.3. GABA(Gama Amino Bütirik Asit)

Beyinde bulunan ana inhibitör transmitter olan GABA, vitamin B6’nın (pidoksin) koenzim olarak rol aldığı reaksiyonla Glutamik asitten meydana gelir. GABA aktivitesinde düşüş, anksiyete ve depresyon ile ilişkilendirilmiştir. PMDD’li kadınlarda geç luteal fazda GABA düzeylerindeki azalma çalışmalarda gösterilmiştir(25).

2.5.3. Endojen Opioidler

Geç luteal fazda endojen opioid aktivitenin premenstrüel disfori patofizyolojisine katkısı olduğu gösterilmiştir. Endojen opioidler, arcuat nükleustaki GnRH salınımından sorumlu nöronları doğrudan inhibe etmek suretiyle pulsatil gonadotropin salgılanmasının regülasyonunda önemli rol oynarlar. İnsanlardaki gibi 28 günlük siklusu olan rhesus maymunlarıyla yapılan çalışmalarda; hipotalamustan hipofize giriş yapan kandaki β endorfin konsantrasyonunun, luteal evrede pik yaptığı ve menstrüasyonun başlangıcında ise saptanamayacak kadar azaldığı gösterilmiştir (39). Özellikle anlamlı derecede düşük opioid düzeyleri irritabilite, artmış iştah, azalmış uyarı kontrolü, agresyon ve anksiyeteye katkıda bulunur (25). Pek çok çalışmada geç luteal fazda ve menstrüasyonun ilk günlerinde, düşük β endorfin düzeyleri premenstrüel disfori ile birlikte rapor edilmiştir, ancak asemptomatik olgularda bu azalma tespit edilememiştir (40,41). Sağlıklı gönüllülere yüksek doz opiat reseptör antagonisti olan naloksan uygulandığında premenstrüel sendromdakine benzer mizaç ve davranışsal değişiklikler olduğu gözlenmiş ve β endorfin düzeyindeki göreceli azalmanın oranı premenstrüel semptomların şiddeti ile orantılı bulunmuştur (42). Opiat reseptör

antagonistleri kullanılarak yapılan tedavi çalışmalarında, premenstrüel semptomlarda düzelme rapor edilmese de, PMDD patogeneğinde endojen opiatlarla ilişkiye daha fazla ilgi çekmiştir (39). Bu çalışmalardaki temel sınırlılık, β endorfin düzeylerinin yalnızca periferik ölçümlerinin yapılmış olmasıdır (3). Kan-beyin bariyeri, β endorfin dahil olmak üzere ön hipofiz hormonlarına karşı geçirgen olmadığı için, periferdeki β endorfin düzeyleri ile SSS aktivitesi arasında herhangi bir ilişki kurmak doğru değildir.

2.5.4. Prostaglandinler

Prostaglandinler termoregülasyonu etkilemekte, baş ağrısı, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, sedasyon, kapiller permeabilitede artış gibi semptomlara neden olabilmektedir. Prostaglandinlerin SSS deki mediyatör rolü, kapiller permeabilite üzerine etkisi, prolaktin salgılanmasını arttırıcı etkilerine dayanılarak, prostaglandin sentetaz inhibitörleri premenstrüel sendrom sağaltımında kullanılmıştır (43) ve dismenore ile ona eşlik eden baş dönmesi, bulantı, fenalık hissi gibi semptomların sağaltımında etkili bulunmuştur. Etki mekanizması prostaglandin sentezini inhibe etme ve prostaglandin reseptör bölgelerinde bağlanma için yarışmaya girme şeklinde olan “Mefenamik asitin” premenstrüel sendrom tanılı hastalardaki gerginlik, irritabilite, ağrı ve depresif mizaç yakınmalarını, plaseboya kıyasla etkin bir şekilde düzelttiği saptanmıştır (18). Ayrıca östrojenin, endometriumda prostaglandin sentezini stimüle ettiği, progesteronun ise, inhibe edici etki gösterdiği bulunmuştur (19).

2.5.5. Prolaktin

Prolaktin ile duygu durumu ve stres arasındaki ilişkinin yanı sıra prolaktinin, sodyum, potasyum ve sıvı retansiyonu üzerine olan etkileri, prolaktinin premenstrüel şikayetler ile olası ilişkisinin incelenmesine sebep olmuştur.

Normal menstrüel siklus sırasında, dolaşımdaki prolaktin düzeyleri çeşitli araştırmacılar tarafından ölçülmüş ve serum prolaktin konsantrasyon paterninin, menstrüel siklus sırasında bifazik nitelikte olduğu anlaşılmıştır. Ovulasyon evresinde prolaktin düzeyinin pik yaptığı ve luteal evredeki ortalama prolaktin düzeyinin, folliküler evredekinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (44,45,46). Premenstrüel sendromlu kadınlarda prolaktin düzeylerinin siklus boyunca yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir hatta Benedek-Jaszmann (1976) prolaktinin etyolojideki en önemli faktör

olduğunu ileri sürmüştür (47). Prolaktin sekresyonunu inhibe eden bromokriptin, premenstrüel şikayetlerin sağaltımında kullanılmaya başlanmış, plasebo kontrollü dört çalışmada, bromokriptinin somatik semptomlar üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (21,48). Ancak plasebo kontrollü diğer çalışmalarda bu etkinlik gösterilememiştir

2.5.6. Piridoksin (B6)

Östrojen, piridoksinin dokulardaki dağılımını değiştirerek ve hepatik enzimleri indükleyerek göreceli bir piridoksin eksikliğine neden olabilmektedir (45). Piridoksin, dopamin, NE ve serotonin metabolizmasında ko-enzim olarak işlev görür, eksikliğinde, triptofan metabolizması serotonin oluşumundan nikotinik asid sentezine kayar ve serotonerjik aktivite azalır. Premenstrüel semptomları olan 38 gönüllüde yapılan bir çalışmada, piridoksinin 25 denekten 21'inde fiziksel ve affektif semptomlar üzerinde önemli derecede etkili olduğu bulunmuştur (49).

2.5.7. Karbondioksit

Premenstrüel disforik bozukluğa sahip olan kadınlarda kontrol grubuna göre karbon dioksit inhalasyonunun veya laktatın daha fazla paniğe neden olduğu gözlenmiştir (50).

2.5.8. Genetik Etmenler

Bir çalışmada premenstrüel gerilim yaşayan annelerin kızlarında %70 olan PMDD oranı, premenstrüel değişikliklerden etkilenmeyen annelerin kızlarında %37 bulunmuştur. Diğer bir çalışmada, monozigot ikizlerin birisinde belirtiler meydana geliyorsa diğerinde de PMDD belirtilerinin bulunduğu tespit edilmiştir (3).

2.5.9. Diğer Faktörler

2.5.9.1. Androjenler

Premenstrüel dönemde akne, libido artışı, saldırganlıkta artış nedeniyle androjen düzeylerinin, bu dönemde arttığı iddia edilmiştir (19). Ancak premenstrüel semptomları olan ve olmayan kadınlar arasında testosteron ve diğer androjenlerde siklusla ilişkili değişimler olduğu kanıtlanamamıştır (19,51).

2.5.9.2. Kortizol

Kortizolün yükselmiş seviyelerinin bilişsel işlevleri bozduğu ve depresif duygudurumla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (52). Plazma kortizol düzeylerinin, menstrüel siklus sırasında fazla dalgalanma göstermediği saptanmıştır. İdrarda serbest 17-hidroksikortikosteron, plazma kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinin luteal evrede arttığı bildirilse de, Hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenin bazal aktivitesinin premenstrüel semptomlardan sorumlu olduğuna dair kesin bir veri bulunamamıştır (19).

2.5.9.3. Aldosteron

Premenstrüel dönemde şişkinlik hissi, kilo artışı gibi sıvı retansiyonuna bağlı olduğu düşünülen semptomların etyolojisinde su ve elektrolit dengesizliğinin rolü olduğu düşünülmüştür (19). Progesteronun Na ve su tutulumunu artırıcı etkisi vardır. Luteal evrede artan progesteronun bu etkisini kompanse etmek için aldosteron artışı olduğu düşünülmektedir (53,54). Premenstrüel dönemdeki şişkinlik hissi ve su tutulumu aldosteron değişikliklerine bağlanırken, bir yandanda bu durumun damar geçirgenliğinin değişmesi sonucu sıvının kompartmanlar arası yeniden dağılımıyla bağlantılı olduğuda iddia edilmiştir (27,51). Hem östrojen hemde progesteron, anjiotensin II düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Premenstrüel semptomlarda anjiotensin II'nin rolü bilinmemekle birlikte, kapiller permeabiliteyi artırarak ve susuzluk hissinin santral yoldan uyararak ödem ve şişkinlik gelişiminde rol oynayabilir(55).

2.5.9.4. Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Ekseni

Kadınlarda, tiroid bezinin hacminde menstrüasyonla ilgili değişiklikler olduğu saptanmıştır. Luteal evrenin ikinci yarısında bez hacminde artış tespit edilmiştir (56). Yapılan bazı çalışmalarda ise, PMDD'li kadınlarda TRH'ya TSH yanıtının artmış olduğu gözlenmiştir (19,57).

2.6. Beyin Kan Dolaşımının Anatomisi

Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına

gereksinim duyar. Erişkinlerde kardiyak outputun %15-17 kadarı beyine gider ve bu sayede akciğerler tarafından absorbe edilen oksijenin %20'si kullanılır (58).

Beyin, arcus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını *karotis interna dalları*, infratentoryel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryel yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını *vertebral arter ve dalları* sağlar. Supratentoryel bölgeyi besleyen *a.carotis interna (ICA)*, *a.carotis communis'in (CCA)* dalıdır. *A.carotis communis* servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra iki dala ayrılır. *A.carotis externa (ECA)* ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıların kanlanmasını sağlarken *a.carotis interna* servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakranial bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurundaki dura mater delerek kavernöz sinusun içine girer. Meningeal, hipofizeal ve oftalmik dalları verir. Sinüsten çıktıktan sonra arteria serebri anterior ve arteria serebri media dallarına ayrılır.

Anterior Serebral Arter; hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun genu'su etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Perikallosal arterin dalları da, posterior serebral arterin dalları ile anastomoz yaparak ön ve arka dolaşım sistemi ilişkisini sağlar. Her iki anterior serebral arter, interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter ile bağlanırlar. Anterior serebral arterin sulama alanı serebral hemisferlerin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır.

Orta Serebral Arter; internal karotid arterin en büyük dalıdır. Horizontal ve laterale doğru bir seyir göstererek lateral (sylvian) fissüre girer ve burada dallarına ayrılır. Başlıca 4 segmenti vardır: *Sfenoidal segment; sfenoid kanala paralel, posterior seyirlidir, *İnsular segment; insulada seyrederek,* Operkular segment; frontal, parietal ve temporal operkulaların üzerinde seyrederek; *Kortikal segment; Lateral fissür içinde seyrederek frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzündeki kortekste yayılır.

Arteria vertebralisler, subclavian arterin dalıdır. Servikal vertebraların foramen transversiumlarından geçerek foramen magnumdan kafa içine girerler. Arteria vertebralis, arteria spinalis anterior, arteria spinalis posterior ve arteria serebellaris inferior posterior dallarını verir. İki arteria vertebralis, bulbus ve ponsun birleştiği ön

yüzde birleşerek arteria bazillaris oluşturur. Baziller arter ponsun ön yüzünde sulkus bazillarisde seyrederek ve arteria serebellaris inferior anterior, arteria serebellaris superior ve arteria serebri posterior dallarını verir. Arteria serebri posterior ile arteria karotis internayı arteria kommunikans posterior birbirine bağlar. Posterior serebral arter; oksipital lobu, temporal lobun alt kısımlarını ve serebellumu besler.

2.7. Beyin Kan Akımı

İnsan beyni metabolik ihtiyacını karşılayacak olan enerjiyi diğer organlardan farklı olarak sadece glikozdan elde eder. İşlevini sürdürebilmesi için beyin, yeterli oksijen ve glikoz içeren kesintisiz kan akımına muhtaçtır. Beyin kan akımı ve buna bağlı olarak metabolizması bozulduğunda işlevlerinin yanısıra yapısal bütünlüğü de bozulur. İstirahat halinde beyin kan akımı, dokunun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak düzeydedir. Metabolik ihtiyacı fazla olan gri cevherde bölgesel beyin kan akımı (rCBF) metabolik ihtiyacı daha az olan beyaz cevherden fazladır. Beyin gerekli sabit oksijen ve glikozu, kardiyak debinin %15'ini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 mililitredir. Bu değer fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde daha yüksektir. Gri cevherde serebral kan akımı ortalama 70-80 ml/100 gr/dk iken beyazcevherde 30 ml/100gr/dk'dır (58). Serebral korteksin oksijen kullanımı ise 6ml/100g/dak., buna karşılık beyaz cevherin bir dakikadaki oksijen kullanımı 100 gram beyin için 2 mililitredir. Glikoz kullanımı 100 gram beyin için dakikada 4.5 ile 7 miligram arasında değişir. Beyin kan akımı, oksijen basıncı, karbondiyoksit basıncı ve kafa içi basınç değişiklikleri gibi çeşitli nöronal ve kimyasal olaylardan etkilenir.

Fizyolojik şartlarda beyin kan akımını sabit tutan mekanizmalar vardır. Normal şartlarda beyindeki kan akımını kafa tabanındaki serebral perfüzyon basıncı ile serebrovasküler direnç belirler. Ortalama serebral perfüzyon basıncı, serebral dolaşımdaki ortalama arteryel kan basıncı ile venöz basınç arasındaki farka eşittir. Ortalama arter basıncı, diyastolik kan basıncına nabız basıncının (sistolik basınç-diyastolik basınç) üçte biri eklenerek hesaplanır. Serebral perfüzyon basıncı normal olan istirahat durumundaki beyinde, beyin kan akımı, dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. Bu durumda, farklı beyin bölgelerinde, kandan elde edilen oksijen ve glikoz değerleri genellikle eşittir. İstemli hareket ile motor korteks

uyarıldığında bu bölgenin metabolik ihtiyacı artar. Bölgesel olarak beyin kan akımı artarak ihtiyacı karşılar. Bu sırada dokunun kandan çektiği oksijen ve glikoz miktarında bir değişiklik olmaz.

2.8. Beyin Görüntülemesinde Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri

SPECT ve PET

Nükleer tıp, işaretlenmiş bir bileşiğin insan beyinde dağılımının üç-boyutlu ve niceliksel haritasını bize sunar. Fonksiyonel nörogörüntüleme olarak adlandırılan SPECT (single photon emission computed tomography) ve PET (positron emission tomography)'in kullanımı ile moleküler ve fizyolojik işlevlerin değerlendirilmesinde beyinde meydana gelen değişikliklerin araştırılmasında heyecan verici yeni ufuklar ortaya çıkmaktadır. Geliştirilen işaretli bileşiklerle; yaşayan hastada başka hiçbir yöntemle elde edemeyeceğimiz kan/beyin engeli, kan akımı, metabolizma (oksijen, glukoz, amino asitler) ve nöroileti (dopamin, benzodiazepin, serotonin reseptörleri) gibi özel fonksiyonlara ilişkin veriler yüksek duyarlılıkla toplanabilir. Radyoaktif bileşikler kullanmayı gerektiren PET ve SPECT teknikleri, beyinde bilişsel işlemlerin yerlerinin belirlenmesi ve nörotransmitterler ile psikofarmakolojik ajanların bağlanma özelliklerinin araştırılması için kullanılmaktadır.

SPECT; Bölgesel beyin perfüzyonunu yansıtan, radyoaktif bir bileşiğin beyinde 3-boyutlu dağılımının tomografik görüntülerini elde etmek için kullanılan bir tekniktir. Beynin değişik bölgelerinden, perfüzyona paralel olarak gri cevhere yerleşmiş radyoaktif bileşiğin yaydığı fotonların kaydedilmesi ile gerçekleştirilir. Serebellum hemen daima en iyi perfüze olan alandır. Eğer radyofarmasötüğün enjeksiyonu sırasında hastanın gözleri açık olursa oksipital loblarda belirgin aktivite artışı olmaktadır. Bir çok klinik durumda işlevsel bozuklukların yapısal değişikliklerden önce ortaya çıkması nedeniyle, beyin perfüzyon SPECT tetkiki hastaların tanısında, tedavinin yönlendirilmesinde ve hasta izleminde kendi başına da değerli bir tetkik yöntemidir (59). SPECT ile gösterilebilen bölgesel beyin kan akımının (rCBF), bölgesel nöronal aktiviteyi yansıttığı ortaya konulmuştur (60,61,62). Kantitatif ölçümlerde iki hemisfer arasında %12 den fazla aktivite farkı patolojik kabul edilmektedir. Beyin perfüzyon SPECT, beyin işlevselliğini girişimsel olmadan değerlendirmeyi sağladığından klinik araştırmalarda da sık olarak başvurulmuş bir yöntem olmuştur (63).

PET; pozitron yayan radyoaktif maddelerin vücuda verildikten sonra uğradıkları dağılımı görüntülemek yoluyla dokuların ve organların metabolizma ile kan akımı gibi fizyolojik özelliklerini ve bunların çeşitli patofizyolojik koşullarda uğradığı değişimleri değerlendiren bir nükleer tıp yöntemidir. PET görüntüleri, diğer nükleer tıp görüntülerinde olduğu gibi, anatomik yapıyı göstermekten çok fizyolojik bilgileri içermektedir. 2000 yılından itibaren ise PET cihazının hemen arkasına yerleştirilen bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı sayesinde PET görüntüsünü takiben hemen BT görüntülerinin alınmasına olanak sağlanmıştır. Böylelikle PET ve BT görüntülerinin üst üste getirilmesi mümkün olmakta, lezyonun anatomik ve metabolik detayları tek bir görüntüde verilebilmektedir. PET tekniğinde, organik moleküllerin bileşimine katılan elementlerin pozitron yayıcı izotopları kullanılır. Böylece, çeşitli makromoleküllerin metabolizma ve kan akımı gibi temel fizyolojik parametrelerini yansıtan görüntüler elde edilir. Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre değişik metabolik ve fonksiyonel parametreler PET yöntemi ile in vivo olarak görüntülenir. Örneğin, kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET'in en yaygın kullanıldığı parametrelerdir. Bu sayede birçok patofizyolojik durumda, henüz yapısal bozukluklar meydana gelmeden, oluşabilen fonksiyonel veya metabolik değişiklikler PET ile saptanabildiği için hastalıkların erken tanısı mümkün olur.

SPECT ve PET çalışmaları foton veya pozitron yayan radyonüklidler ile işaretli radyofarmasötikler kullanılarak yapılır. Tek foton yayan radyonüklidler çoğunlukla enerjileri 80-360 kilo elektron volt (keV) arasında değişen gama veya X ışını yayarlar. Bunlar genellikle yarı ömürleri ($T_{1/2}$) birkaç saat ile gün arasında değişen ve biyolojik olmayan elementlerdir (örn: Tc^{99m}). Bunların üretimi ve ticari temini kolaydır.

PET diğer nükleer tıp yöntemleri gibi emisyon (yayılm) tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir. Emisyon görüntülemesinde hastaya verilen bir radyonüklidin veya radyofarmasötüğün yaydıkları gama ışınları, dışarıdan saptanarak vücut içindeki dağılımları ölçülür veya görüntüye çevrilir. Pozitron (β^+), zıt elektriksel yüküne karşın elektron ile eş ağırlıkta olan bir partiküldür. PET uygulamalarında kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler; F-18 (flor), C-11 (karbon), N-13 (azot) ve O-15'dir (oksijen). Siklotronda yapay olarak oluşturulan bu radyonüklidler, bozunurken çekirdekten

pozitron partikülü fırlatırlar. Pozitron doku içinde birkaç mm ilerledikten sonra karşılaştıkları bir negatron (negatif yüklü elektron) ile çarpışarak anihilasyon veya çift oluşumu ismi verilen olayla kinetik enerjilerini kaybederler. Bu olay, 180° ters yönlerde yayılan her biri 511 keV enerji taşıyan iki foton salınması ile sonlanır. Bu fotonlar dedektörler aracılığıyla algılanır ve tek foton olarak kaydedilir, bilgisayar yardımı ile üç boyutlu görüntüler rekonstrükte edilir.

Bölgesel serebral kan akımı ölçümü için en çok kullanılan PET radyofarmasötüğü 0-15 ile işaretli su (H₂O)'dur. Bölgesel kan akımı değerleri, bölgesel glukoz kullanımına paralellik gösterir ve kortikal nöronların uyarılması ile hızla değişir.

2.9. Beyin SPECT Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler

Kan beyin bariyerinin (KBB) seçici özelliği nedeniyle kandan beyine moleküllerin ve solitlerin geçişini katı kurallara bağlamıştır. Yüksek derecede lipofilik ve nötral maddeler beyin hücrelerine serbestçe diffüze olur. Beyin görüntülemesi için kullanılan radyofarmasötikler de bu kurallara göre hareket ederler. Beyin perfüzyon ajanları için gerekli ilk şart radyofarmasötiklerin KBB'den serbestçe geçebilecek ve kan akımı ile orantılı olarak dağılacak yapıda olmalarıdır. KBB'den aktif transport veya pasif difüzyon yolu ile geçiş sağlanabilir. Aktif transport, yapıya bağımlı olup, protein taşıyıcı moleküldeki bağlayıcı bölgenin moleküler düzeyde tanınmasına bağlıdır. Pasif difüzyon, radyofarmasötik molekülünün büyüklüğü, ağırlığı, yükü, lipitte çözünürlüğü (64), ile ilgili bazı fizikokimyasal özellikler ve KBB bozulması ile ilgilidir. Radyofarmasötüğün beyinde dağılımı bu parametrelerden herhangi birinden etkilenebilir. Ayrıca radyofarmasötüğün kandan nöranal dokulara etkili derecede ekstrakte edilmeleri ve iyi bir SPECT çalışması için gerekli süre boyunca dokularda bağlı kalabilmelidir. KBB'den geçtikten sonra dokulardan geri difüzyonunu önleyecek bir kimyasal mekanizma olmalıdır. Beyin fonksiyonlarının ölçümü ve görüntülenmesi için geliştirilmiş lipofilik, nötral radyofarmasötikler, beynin perfüzyon traserları olarak aynı zamanda bölgesel kan akımı ajanı olarak da kullanılırlar.

Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyeri fonksiyonel bir kavram olup, serebral kapiller sirkülasyon ve santral sinir sistemi dokusu arasındaki yapıdır. Günümüzde serebral endotelin özel yapısının KBB'yi oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu özellikler:

- Bazal membran üzerine oturmuş birbirine sıkı bağlantılar ile bağlı endotel hücrelerinin varlığı
- İyonlara ve hidrofilik yapılara geçirgenliğin çok az olması
- Hücreler arası bağlantı bölgelerinin bazı solitlerin pasif difüzyonuna müsaade etmesi
- Bazı organik solit transportu için kolaylaştırılmış transport mekanizmalarının varlığı
- Yüksek elektrik rezistansının varlığı
- Yüksek ozmolalite değerinde geçirgenliğin artması
- Endotel membranında yerleşmiş Na-K pompasının varlığı

Endotel hücreleri, bazal membran ve perivasküler astrositik uzantılardan oluşan KBB solitlerin ve kimyasalların nöronlara geçişini kontrol eder. İntakt KBB büyük moleküllere geçirgen değildir. Fakat gazlar, su, glukoz, elektrolitler ve aminoasitler nöronlara ve ekstra sellüler alana az veya çok, kolaylıkla geçebilirler. KBB'den geçiş için farklı mekanizmalar vardır. Su ve gazlar pasif difüzyonla, glukoz ve aminoasitler aktif transportla geçerler.

Travma, inflamatuvar olaylar ve/veya serebrovasküler olaylar sıkı endotel yapısını bozarak KBB'nin yıkımına neden olabilirler. Böylece suyun, elektrolitlerin ve proteinlerin intra sellüler ve ekstra sellüler konsantrasyonu önemli derecede değişebilir. Bu durum 1970'lerin sonlarına kadar beyin görüntülemesinde kullanılan Tc^{99m} -DTPA gibi radyotraserlerin temel görüntüleme mekanizmasıydı. 1980 lerden itibaren lipofilik, nötral yapıda olup, intakt KBB'yi geçebilen ve beyinde tutulan Tc^{99m} -HMPAO, Tc^{99m} -ECD, I^{123} -IMP gibi ajanlar kullanıma girmiştir.

2.9.1. Teknesyum-99m (Tc^{99m})

Tc^{99m} , molibden' den (Mo^{99}) radyoaktif bozunma sonucu oluşan bir ajandır. Mo^{99} , Uranium²³⁵, in fissionu neticesinde oluşur. Radyonüklid olarak kullandığımız Tc^{99m} , Mo^{99}/ Tc^{99m} jeneratöründen sağım yolu ile elde edilir. Bir radyonüklid jeneratörü; bir apareyde bulunan ana-yavru (kız) nüklid çiftinin ayrılmasına ve yavru

nüklidin ürün olarak elde edilmesine imkan veren bir sistemdir. Yavru nüklid, ana nüklidin bölünmesiyle devamlı olarak tazelenir ve tekrar tekrar sağlanabilir.

Mo^{99}/Tc^{99m} jeneratör sisteminde ana nüklid olan Mo^{99} 'un absorbe edildiği ve karşılıklı iyon değişimine imkan veren alüminyum bir sütun bulunur. Sütunun alt ucunda delikli cam bir ızgara, tepesinde ise plastik bir halka vardır. Rölatif olarak daha uzun ömürlü olan ana nüklid radyoaktif bozunma ile sürekli yavru nüklidi doğurur. Ana nüklid iyon değiştirici sütun üzerinde kalırken, yavru nüklid çeşitli kimyasal ayrıştırma yöntemleri ile sütunun alt ucunda birikir. Tek bir sağımda genellikle %75-80 oranında Tc^{99m} aktivitesi Tc^{99m} -perteknetat olarak elde edilebilir. Bundan sonra tekrar birikmeye başlar ve erken maksimum aktivite 24 saat sonra elde edilir. Jeneratörden elde edilen serbest Tc (Tc^{99m} -perteknetat = $Tc^{99m} O_4$) biyolojik olarak iode ve perchlorate gibi davranır. Tiroid, tükürük bezleri ve mideyi tutar. Bu organların imajlanması ve diğer organların kanlanma durumu (anjioqram) için herhangi bir farmasötiğe bağlanmadan kullanılabilir.

Özellikleri:

- Sadece γ ışını yaymaktadır
- Düşük enerjilidir (140 keV)
- Mo^{99}/Tc^{99m} jeneratör ürünüdür
- Yarı ömrü kısadır (6,02 saat)
- Hipersensitivite reaksiyonu yapmaz
- Premedikasyon gerekmez
- Görüntü kalitesi iyidir
- Bilinen kontrendikasyonu yoktur
- Adverse reaksiyona ilişkin bir rapor yoktur.

2.9.2. Xenon-133 (Xe¹³³)

Xe¹³³, kantitatif rCBF beyin perfüzyon SPECT'inde kullanılan bir gazdır. İn hale olan Xe¹³³'ün serebral wash-out'u ölçülerek kesin bir rCBF değeri belirlenir (65). Bu nedenle Xe¹³³ SPECT'i rCBF kantifikasyonu için standart kabul edilir. Bununla beraber bu radyofarmasötiğin klinik kullanımı sınırlıdır. Kinetik bir ajandır ve hızlı klerensi sonucu kısa aquisition zamanının dinamik SPECT enstrümasyonu gerektirmesi, bununda yüksek sensitiviteli fakat düşük rezolüsyonlu SPECT imajlar oluşturmaktadır. Düşük foton enerjisi nedeniyle derin dokularda belirgin azalma olması nedeniyle yeterli kalitede SPECT görüntüleri alınamamaktadır. İnhalasyonu aktif kooperasyon gerektirdiğinden respiratuar veya bellek problemi olan hastalarda çalışmak zordur.

2.9.3. I¹²³-isopropylidoamphetamine (I¹²³-IMP)

I¹²³-IMP, intravenöz enjeksiyon sonrası yüksek rezolüsyonlu SPECT olanağı sağlar. IV uygulamadan hemen sonra akciğerlerde birikir ve sonrasında dolaşıma geçer. Enjeksiyondan 2 dakika sonra %45'i beyinde tutulur. İntakt KBB'yi geçtikten sonra nöronlardaki amfetamin reseptörlerine bağlanır. Pik beyin aktivitesine enjeksiyondan 20 dakika sonra ulaşır, 60. dakikadan sonra redüstribsiyon gösterir. Redüstribsiyon özelliğine rağmen iyi bir imaj almaya yeterli olacak yüksek gri/ beyaz cevher oranı ve serebral korteks tarafından kan akımı ile orantılı olmayan bir serebral korteks reuptakei vardır. (66, 67). Beyindeki uptake ve retansiyon mekanizası ile ilgili kabul edilen görüş şöyledir; molekülün bünyesindeki aminler muhtemelen N-Metil transferaz enzimi yardımıyla demetilasyona uğrayıp metabolize edilerek non-lipofilik metabolitleri oluşturur ve daha sonra lizozomlar reseptör veya protein bağlayıcılar gibi hücredeki organellerce tutulurlar.

2.9.4. Tc^{99m}- Hexamethylpropyleneamineoxime (Tc^{99m}-HMPAO)

1986'da Peters ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Beyin perfüzyon çalışmalarında en sık kullanılan radyofarmasötiktir. D, L ve mezo izomerleri mevcuttur. D ve L izomerleri kan beyin bariyerini hızla geçerek beyinde retansiye olurken mezo izomerin beyinden wash-out'u hızlıdır ve beyinde retansiye olmaz. Tc^{99m}-HMPAO invitro ortamda oldukça kararsız olup, işaretlemenin yapılmasından sonraki 10. ila 30. dakikalar arasında kullanılabilir. Yeterli kalitede bir işaretlenmenin sağlanabilmesi için

kullanılan jeneratörün son 24 saat içerisinde ve kullanılacak olan Tc^{99m} dozunun son 2 saat içerisinde sağılmış olması gerekir (68). Primer kompleks oluşturan lipofilik Tc^{99m} -HMPAO kan beyin bariyerini geçtikten sonra hidrofilik sekonder komplekse dönüşerek beyinde retansiye olur. Sekonder kompleks periferik dolaşımında ve 30 dakikadan daha fazla bekletilmiş komplekslerde zamana bağlı olarak artan oranlarda oluşur. Ancak hidrofilik özellikte olduğundan KBB'yi geçemez. Verilen dozun %4,1'i beyinde retansiye olur ve ortalama 8 saat beyinde bu oran değişmez. Kanlanmayla orantılı olarak beyinde Tc^{99m} -HMPAO distribüsyonu izlenir. Moleküler büyüklüğü 500 dalton olup, küçük lipofilik ve nötral komplekstir. Verilen aktivitenin %80'den fazlası eritrositlere bağlanır. İntravenöz enjeksiyondan sonra %70-80 ilk geçiş ekstraksiyonu ile KBB'ni geçtiği ve beyinden geriye difüze olamayan sekonder hidrofilik yapılara dönüştüğü gösterilmiştir (64,69). Hücrede yakalanma veya fiksasyon mekanizmasının milimolar konsantrasyon seviyesinde serbest thliol şeklinde bulunan glutatyon ile basit kimyasal reaksiyon ile olduğu düşünülmektedir (70). Hastaya enjekte edilen Tc^{99m} -HMPAO büyük oranda karaciğer tarafından vücuttan atılmaktadır. Görüntüler ideal olarak enjeksiyondan 90 dakika sonra alınmaktadır.

ORGAN	ABSORBE EDİLEN DOZ (μGy / MBq)
Beyin	7,51
Karaciğer	17,50
Safra kesesi duvarı	21,00
Mide	4,90
Dalak	3,03
Kalp	2,64
Böbrekler	3,77
Mesane duvarı	10,60
Overler	13,30
Tiroid	0,51
Total vücut	3,01

2.9.5. Tc^{99m}-Etilsistein Dimer (Tc^{99m}-ECD)

HMPAO ile kinetik özellikleri benzer olan nötral lipofilik bir komplektir. Lipofilik yapıları ile beyine diffüze olur ve bu geçiŖten sonra enzimatik yollarla deesterifiye olarak polar hale getirilir ve beyinde kalır (71). Verilen dozun %6'sı 5. dakikada beyinde tutulur. Kan klirensi çok hızlıdır. 2. dakikada %10'a, 60.dakikada ise %4,9'a düşer. Redüstribsiyon özelliği yoktur. Gri cevher/ beyaz cevher oranı 4/1 dir. Birinci saatte beyinden %12-14'ü atılır daha sonra ise saatte % 6 oranında beyinden temizlenir. Büyük oranda üriner atılma uğrar. Hepatobiliyer ekskresyonu enjeksiyondan sonra 48. saatte % 15 civarındadır. Üriner ekskresyon ise 2 saatte % 55 ±10, 24.saatte %78±14 olarak hesaplanmıştır. En yüksek radyasyon dozunu mesane ve safra kesesi almaktadır. Görüntüler enjeksiyondan 30-60 dakika sonra alınmaktadır(63).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu, 22-32 yaşlar arasında, son 6 ay boyunca 24-35 günlük düzenli menstrüel siklusları olan, bilinen bir psikiyatrik bozukluğu bulunmayan, DSM-IV'e göre Premenstrüel Disforik Bozukluk tanısı konulan 10 kadın ve bu tür bozukluğu bulunmayan, yaş olarak benzer 10 kadın kontrol grubundan oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm olgular yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi, yazılı ve sözlü onayları alındı.

Psikotropik veya hormonal medikasyonların kullanılması, gebelik veya laktasyon, major psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması ve çalışmaya uyumsuzluk çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak belirlendi.

DSM-IV kriterlerine göre değerlendirilen ve PMDD tanısı konulan olgular Günlük Kayıt Çizelgesi (GKÇ) ile takip edilerek premenstrüel semptomlarının pik yaptığı günler tespit edildi.

PMDD tanısı alan olgulara, GKÇ'ye göre semptomların pik yaptığı premenstrüel dönemde ve şikayetlerin geçtiği postmenstrüel dönemde iki kez SPECT tekniği ile beyin perfüzyon çalışması yapılarak her olgunun 26 farklı beyin bölgesinin perfüzyonu, serebelluma oranlanarak değerlendirildi.

Kontrol grubu da aynı şekilde premenstrüel ve postmenstrüel dönemde beyin perfüzyon SPECT tekniği ile değerlendirildi.

PMDD tanısı alan grubun premenstrüel ve postmenstrüel dönemde bölgesel beyin akımı değişiklikleri, aynı beyin bölgelerinden elde edilen ortalama sayımlar karşılaştırılarak değerlendirildi. PMDD tanısı alanlar ile kontrol grubunun premenstrüel ve postmenstrüel evredeki bölgesel beyin kan akım değişiklikleri de yine aynı beyin bölgelerinden edilen sayımlar karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.1. Günlük Kayıt Çizelgesi

PMDD nin belirtilerini içeren 17 maddeden oluşan çizelge, menstrüel siklusun ilk gününden itibaren siklus boyunca her gün çizelgedeki her parametreye 0-4 arası puan vererek, premenstrüel semptomların zamanlamasını, şiddetini ve günlük işlevsellik üzerindeki etkisini belirlemeye yarayan bir kendini değerlendirme formudur.

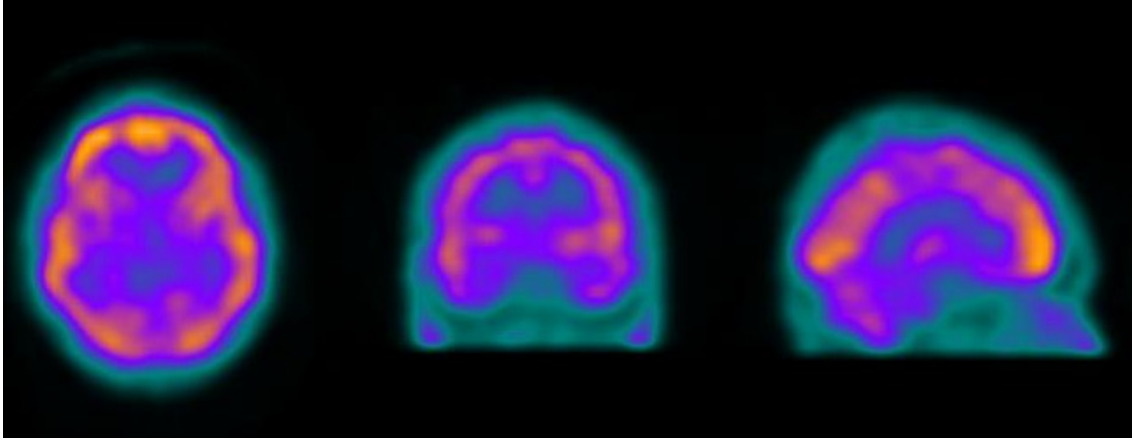
Premenstrüel son 5 günün ve postmenstrüel 5. gün ile 10. gün arası puanlar toplamı hesaplanarak premenstrüel ve postmenstrüel skor değerleri elde edildi.

3.2. Tc^{99m}-HMPAO SPECT Uygulaması

Süleyman Demirel Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında çalışmaya dahil edilen olgulara biri premenstrüel diğeri postmenstrüel dönemde olmak üzere 2 ayrı beyin perfüzyon SPECT çekimi yapıldı. SPECT imajları, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörler kullanılarak, çift başlı, rotasyon yapabilen, Siemens E-cam marka gama kamera ile elde edildi.

Beyin perfüzyon ajanı olarak Tc^{99m}-HMPAO kullanıldı. Tc^{99m}, Mo⁹⁹-Tc^{99m} jeneratöründen sağım ile elde edildi. Taze sağımla elde edilen 60mCi Tc^{99m} ticari olarak temin edilen HMPAO vialine (BRAIN SPECT) eklenip çalkalanarak Tc^{99m}-HMPAO hazırlandı. Çekimlerden 1 gün öncesinden itibaren kafein ve 4 saat öncesinden itibaren nikotin almayan hasta ve kontrol gruplarına çekimden en az 20 dakika önce Nükleer Tıp Bölümünde periferik bir venden damar yolu açıldı. Olgular, Tc^{99m} HMPAO enjeksiyonu öncesinde en az 10 dakika ve enjeksiyon sonrası 5 dakika boyunca görsel, işitsel ve bilişsel uyarınları en düşük seviyede tutulacak şekilde loş ve gürültüsüz bir odaya alındı. Hazırlanması ile enjeksiyonu arasında 10 dakikadan fazla gecikme olmamasına dikkat edilerek yaklaşık 20 mCi Tc^{99m}-HMPAO yerleştirilmiş olan kataterden enjekte edildi. Hasta enjeksiyondan en az 40 dakika sonra (ideal olarak 90 dakika) (72) gama kamera odasına alınarak scan yatağına supin pozisyonda yerleştirildi. Çekim sırasında hareketini en aza indirmek için hastanın başı plastik materyalden yapılmış baş tutucuda, bant yardımıyla sabitlendi. En iyi rezolüsyon değerine ulaşılabilmesi için scan yatağı ve dedektör, hareket esnasında kolimatörün hastaya çarpmayacağı mesafeye kadar yaklaştırılarak mümkün olan en kısa dönme çapı sağlandı. Toplam 360 derecelik dönme açısında yaklaşık 2,8 derecelik açılarla 128x128 matris kullanılarak 128 görüntü elde edildi. Scan tamamlandıktan sonra, veriler bilgisayarda toplandı ve analiz edildi. Cutoff frequency 0,40 olan Butterworth filtre ile filtre edildikten sonra 3,9 mm/ piksel'lik kesitler elde edildi. Atenüasyon düzeltilmesi uygulanmadı. Backprojection yapıldıktan sonra sagittal kesit üzerinde inferior frontal korteksi oksipital korteksin inferior bölgesi ile birleştiren hat çizilerek canthomeatal hat (gözün lateral kantusu ile kulağın eksternal meatusunu birleştiren çizgi) belirlendi (73). Bu hat referans alınarak rekonstrüksiyon yapıldı ve oblik-transaksiyal, koronal ve sagittal kesitler elde edildi (Resim-1) Transaksiyel kesitler kullanılarak semiquantitatif teknikle imaj analizleri yapıldı. Sağ

süperior frontal, sol süperior frontal, sağ medial frontal, sol medial frontal, sağ inferior frontal, sol inferior frontal, sağ süperior temporal, sol süperior temporal, sağ medial temporal, sol medial temporal, sağ inferior temporal, sol inferior temporal, sağ süperior parietal, sol süperior parietal, sağ inferior parietal, sol inferior parietal, sağ oksipitalis, sol oksipitalis, sağ nukleus kaudatus, sol nukleus kaudatus, sağ nukleus lentiformis, sol nukleus lentiformis, sağ insula, sol insula, sağ talamus, sol talamus ve serebellum üzerinden ilgi alanları (ROI) çizilerek bu bölgelerdeki ortalama sayımlar elde edildi. rCBF değerlerinin normalizasyonu için serebellum değerleri referans alındı ve bütün ROI'lerdeki sayım değerleri serebellar sayım değerine oranlanarak normalize edildi. SPECT imajlarındaki bölgelerin morfo-fonksiyonel eşleştirmesinde “Brain SPECT; A normal brain morpho-functional atlas” referans olarak kullanıldı.(74).



a

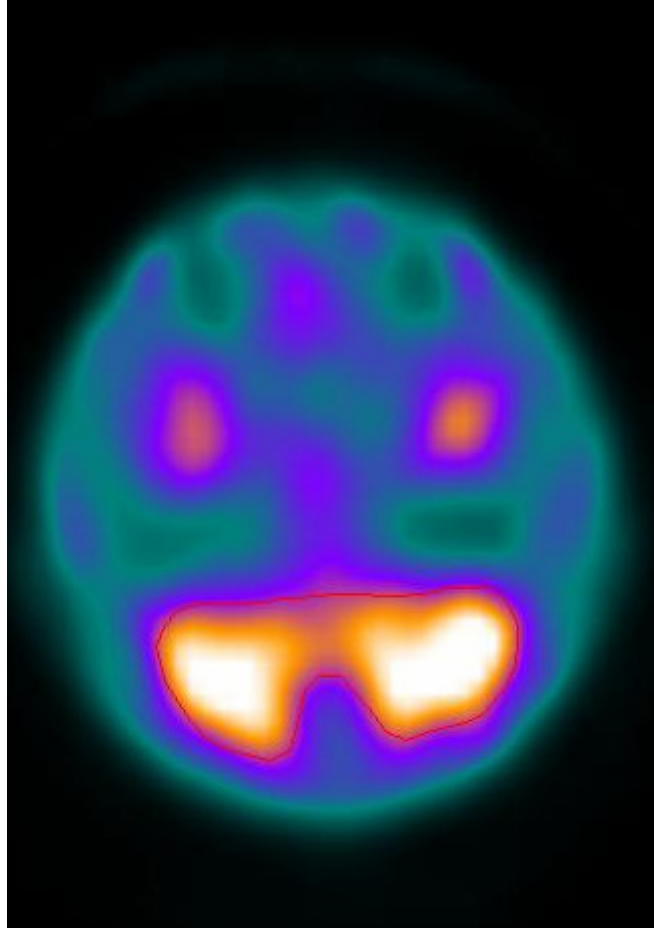
b

c

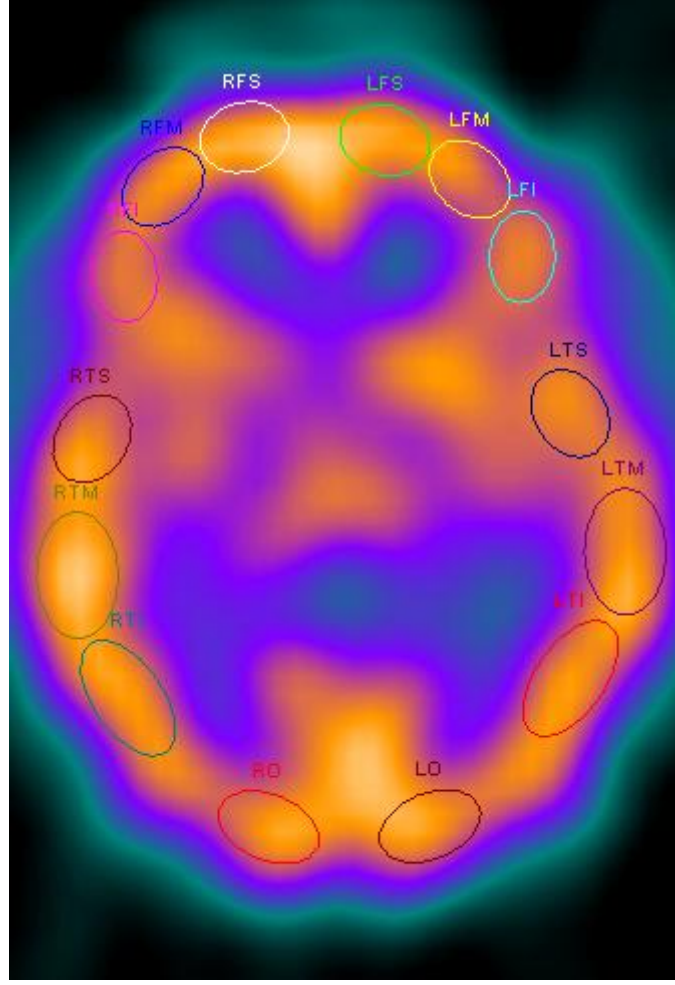
Resim 1: Tc^{99m} HMPAO Beyin SPECT çalışmasında canthomeatal hat referans alınarak oluşturulan oblik-transaksiyal (a), koronal (b), sagittal (c) kesitler

3.3. İstatistik

PMDD grubu ve kontrol grubunun normalizasyonu yapılan premenstrüel ve postmenstrüel dönem ROI sayım değerleri “SPSS 15,0 for Windows” paket programı kullanılarak çözümlendi. PMDD ve kontrol gruplarının bölgesel beyin kan akımı değişim oranları bağımsız iki grup karşılaştırması için nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. PMDD grubunun premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde bölgesel beyin kan akımı değişim oranları ise Wilcoxon Signed Ranks testi ile analiz edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

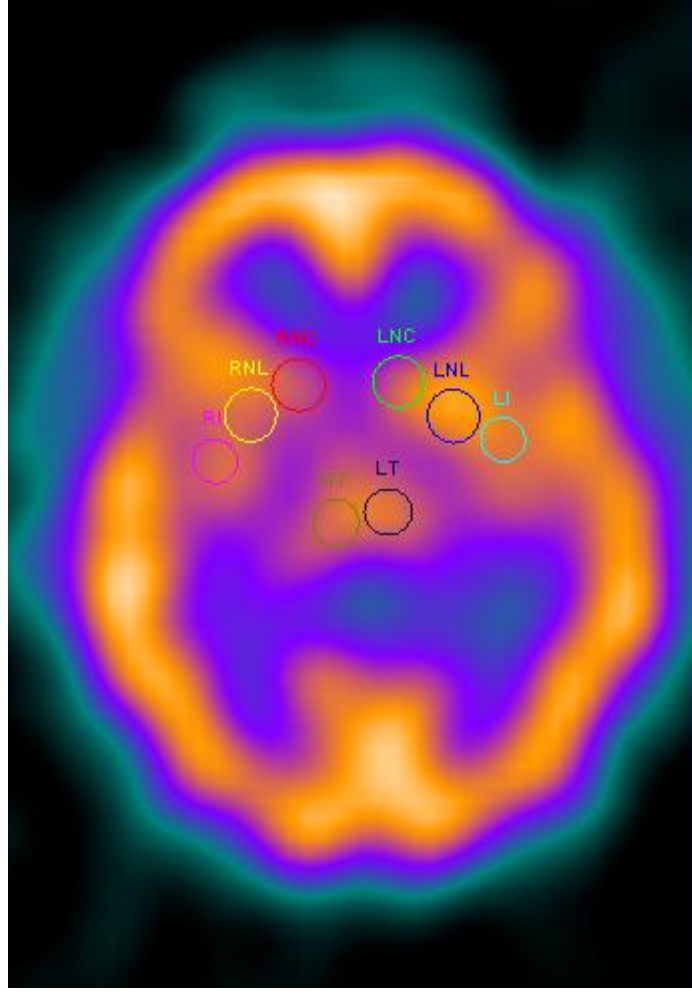


Resim 2 a: Transaksiyel kesitte serebellumdan alınan ilgi alanı



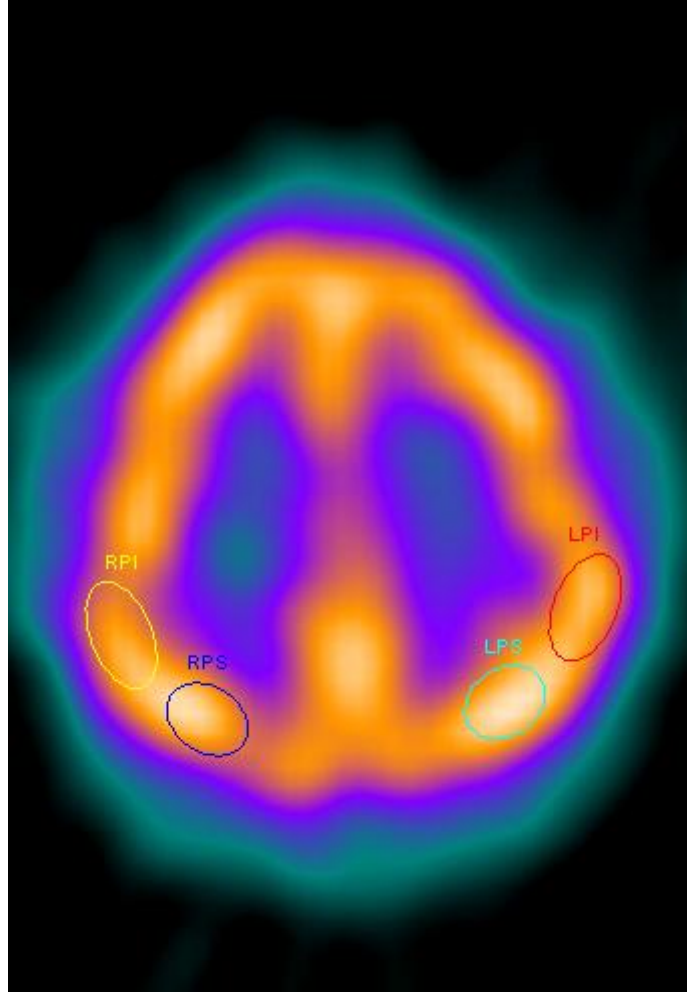
Resim 2 b: Transaksiyel kesitte frontal, temporal ve oksipital korteksten elde edilen ilgi alanları

RFS: sağ süperior frontal, LFS: sol süperior frontal, RFM: :sağ medial frontal, LFM: sol medial frontal, RFI: sağ inferior frontal, LFI: sol inferior frontal, RTS: Sağ süperior temporal, LTS: sol süperior temporal, RTM: sağ medail temporal, LTM: sol medial temporal, RTI: sağ inferior temporal, LTI: sol inferior temporal, RO: sağ oksipital, LO: sol oksipital



Resim 2 c: Transaksiyel kesitte bazal ganglionlar, insula ve talamusdan elde edilen ilgi alanları

RNC: sağ nükleus kaudatus, LNC: sol nükleus kaudatus, RNL: sağ nükleus lentiformis, LNL: sol nükleus lentiformis, RI: sağ insula, LI: sol insula, RT: sağ talamus, LT: sol talamus



Resim 2 d: Transaksiyel kesitte parietal korteksten elde edilen ilgi alanları

RPI: sağ paryetalis inferior, LPI: sol paryetalis inferior, RPS: sağ paryetalis süperior, LPS: sol paryetalis süperior

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 10 PMDD'li olgunun yaş ortalaması $26,1\pm 3,75$ olarak, kontrol grubunun ise $26,7\pm 4,11$ olarak bulundu (Tablo 1 ve 2).

PMDD grubuna premenstrüel evrede, semptomların pik yaptığı günlerde yapılan SPECT çekimlerinin kontrol grubunun premenstrüel evrede yapılan SPECT çekimleri ile karşılaştırılması sonucunda sağ süperior temporal ($p=0,008$), sol süperior temporal ($p=0,001$), sol inferior temporal ($p=0,023$), sağ nukleus kaudatus ($p=0,037$) bölgelerinde bölgesel beyin kan akımı değerleri PMDD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. İki grup arasında postmenstrüel evrede ki bölgesel beyin kan akımı değerleri karşılaştırıldığında ise hiçbir bölgede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. PMDD ve kontrol grubunun pre ve postmenstrüel evrede ki bölgesel beyin kan akımı karşılaştırmaları tablo 3 ve 4'de verilmiştir.

PMDD grubunun premenstrüel ve postmenstrüel dönemde yapılan SPECT çekimlerinin karşılaştırılması sonucunda sağ süperior temporal ($p=0,032$), sol süperior temporal ($p=0,005$), sağ medial temporal ($p=0,024$), sol medial temporal ($p=0,007$) ve sol inferior temporal ($p=0,025$) bölgelerinde bölgesel beyin kan akımı değerleri premenstrüel dönemde postmenstrüel döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. PMDD grubunun premenstrüel ve postmenstrüel bölgesel beyin kan akımı değişim oranları ve karşılaştırmaları toplu olarak tablo 5'de verilmiştir.

Kontrol grubunun premenstrüel ve postmenstrüel dönemde yapılan SPECT çekimlerinin karşılaştırması sonucunda ilgi alanı çizilen hiçbir bölgede bölgesel beyin kan akımında istatistiksel fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun premenstrüel ve postmenstrüel bölgesel beyin kan akımı değişim oranları ve karşılaştırmaları toplu olarak tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 1: PMDD’li olgularda yaş ve günlük kayıt çizelgesi skorları (premenstrüel ve postmenstrüel)

PMDD	Yaş	GKÇ skor (Premenstrüel)	GKÇ skor (Postmenstrüel)
1	22	169	62
2	20	140	58
3	28	144	50
4	26	180	60
5	27	194	44
6	30	181	43
7	33	204	38
8	30	176	24
9	31	135	57
10	24	155	41

Tablo 2: Kontrol olgularında yaş ve günlük kayıt çizelgesi skorları (premenstrüel ve postmenstrüel)

Kontrol	Yaş	GKÇ skor (Premenstrüel)	GKÇ skor (Postmenstrüel)
1	30	40	12
2	20	33	8
3	28	26	11
4	20	53	16
5	30	28	7
6	28	34	11
7	27	42	14
8	23	26	6
9	30	25	12
10	30	14	8

Tablo 3: PMDD grubu ile kontrol grubunun premenstrüel dönemde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri

BEYİN BÖLGELERİ	PMDD	KONTROL	KARŞILAŞTIRMA
Sağ süperior temporal	0,961±0,06	1,141±0,143	p=0,008
Sol süperior temporal	0,944±0,043	1,111±0,099	p=0,001
Sağ medial temporal	1,057±0,062	1,175±0,138	p=0,088
Sol medial temporal	1,028±0,108	1,128±0,133	p=0,089
Sağ inferior temporal	1,075±0,072	1,116±0,783	p=0,118
Sol inferior temporal	1,049±0,073	1,148±0,098	p=0,023
Sağ süperior parietal	1,081±0,109	1,099±0,083	p=0,343
Sol süperior parietal	1,072±0,108	1,106±0,082	p=0,224
Sağ inferior parietal	1,135±0,127	1,205±0,131	p=0,198
Sol inferior parietal	1,113±0,141	1,159±0,118	p=0,545
Sağ süperior frontal	1,074±0,166	1,218±0,149	p=0,075
Sol süperior frontal	1,104±0,147	1,170±0,166	p=0,384
Sağ medial frontal	1,128±0,148	1,232±0,163	p=0,212
Sol medial frontal	1,09±0,139	1,221±0,170	p=0,054
Sağ inferior frontal	1,149±0,132	1,231±0,129	p=0,150
Sol inferior frontal	1,149±0,146	1,255±0,171	p=0,185
Sağ oksipital	1,110±0,110	1,208±0,156	p=0,140
Sol oksipital	1,097±0,112	1,180±0,085	p=0,075
Sağ nukleus kaudatus	0,885±0,065	0,935±0,095	p=0,037
Sol nukleus kaudatus	0,877±0,084	0,88±0,087	p=0,910
Sağ nukleus lentiformis	1,002±0,092	1,073±0,133	p=0,069
Sol nukleus lentiformis	1,016±0,084	1,013±0,098	p=0,940
Sağ insula	1,003±0,078	1,116±0,129	p=0,064
Sol insula	1,014±0,125	1,063±0,102	p=0,256
Sağ talamus	0,881±0,111	0,967±0,118	p=0,173
Sol talamus	0,902±0,116	1,00±0,112	p=0,052

Tablo 4: PMDD grubu ve kontrol grubunda postmenstrüel dönemde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri

BEYİN BÖLGELERİ	PMDD	KONTROL	KARŞILAŞTIRMA
Sağ süperior temporal	1,051±0,083	1,09±0,80	p= 0,325
Sol süperior temporal	1,062±0,088	1,096±0,090	p=0,403
Sağ medial temporal	1,132±0,077	1,165±0,106	p=0,383
Sol medial temporal	1,102±0,117	1,168±0,097	p=0,139
Sağ inferior temporal	1,104±0,907	1,136±0,076	p=0,448
Sol inferior temporal	1,119±0,110	1,176±0,075	p=0,140
Sağ süperior parietal	1,058±0,065	1,085±0,081	p=0,518
Sol süperior parietal	1,028±0,062	1,083±0,064	p=0,069
Sağ inferior parietal	1,107±0,132	1,083±0,081	p=0,384
Sol inferior parietal	1,085±0,102	1,187±0,114	p=0,069
Sağ süperior frontal	1,103±0,084	1,219±0,149	p=0,096
Sol süperior frontal	1,102±0,112	1,181±0,093	p=0,150
Sağ medial frontal	1,178±0,071	1,261±0,156	p=0,149
Sol medial frontal	1,135±0,09	1,230±0,139	p=0,212
Sağ inferior frontal	1,119±0,062	1,196±0,099	p=0,068
Sol inferior frontal	1,115±0,117	1,247±0,144	p=0,054
Sağ oksipital	1,09±0,070	1,187±0,118	p=0,069
Sol oksipital	1,180±0,085	1,125±0,076	p=0,518
Sağ nukleus kaudatus	0,949±0,106	0,952±0,072	p=0,495
Sol nukleus kaudatus	0,887±0,086	0,889±0,074	p=0,305
Sağ nukleus lentiformis	0,993±0,444	1,022±0,059	p=0,117
Sol nukleus lentiformis	0,983±0,051	1,007±0,072	p=0,182
Sağ insula	1,018±0,062	1,083±0,081	p=0,081
Sol insula	0,99±0,048	1,064±0,092	p=0,103
Sağ talamus	0,889±0,063	0,894±0,044	p=0,909
Sol talamus	0,881±0,084	0,936±0,028	p=0,052

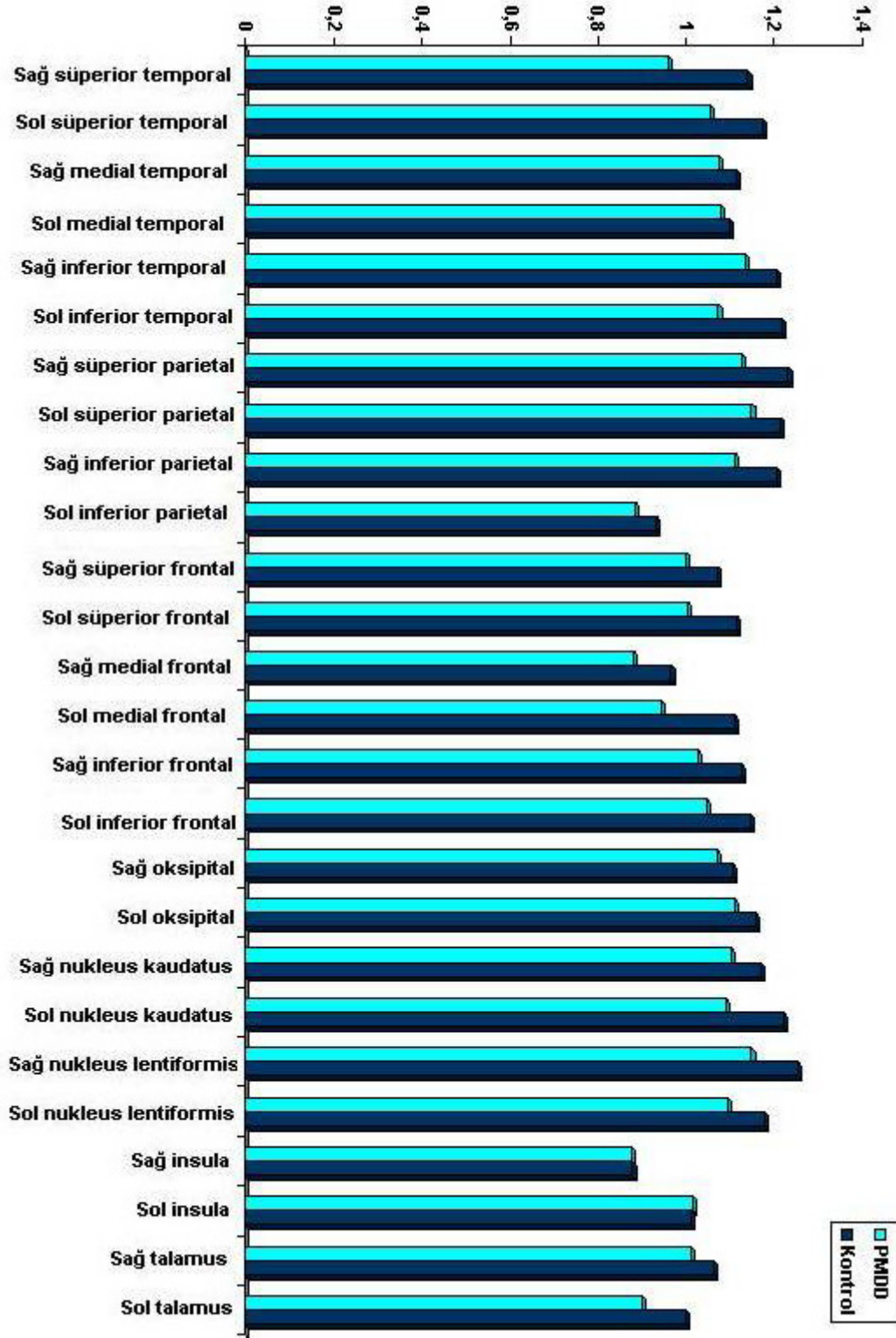
Tablo5: PMDD tanısı alan grupta premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri

BEYİN BÖLGELERİ	PREMENSTRÜEL	POSTMENSTRÜEL	KARŞILAŞTIRMA
Sağ süperior temporal	0,961±0,06	1,051±0,083	p=0,032
Sol süperior temporal	0,944±0,043	1,062±0,088	p=0,005
Sağ medial temporal	1,057±0,062	1,132±0,077	p=0,024
Sol medial temporal	1,028±0,108	1,102±0,117	p=0,007
Sağ inferior temporal	1,075±0,072	1,104±0,907	P=0,072
Sol inferior temporal	1,049±0,073	1,119±0,110	p=0,025
Sağ süperior parietal	1,081±0,109	1,058±0,065	p=0,838
Sol süperior parietal	1,072±0,108	1,028±0,062	p=0,358
Sağ inferior parietal	1,135±0,127	1,107±0,132	p=0,721
Sol inferior parietal	1,113±0,141	1,085±0,102	p=0,514
Sağ süperior frontal	1,074±0,166	1,103±0,084	p=0,386
Sol süperior frontal	1,104±0,147	1,102±0,112	p=0,918
Sağ medial frontal	1,128±0,148	1,178±0,071	p=0,151
Sol medial frontal	1,09±0,139	1,135±0,09	p=0,185
Sağ inferior frontal	1,149±0,132	1,119±0,062	p=0,235
Sol inferior frontal	1,149±0,146	1,115±0,117	p=0,184
Sağ oksipital	1,110±0,110	1,09±0,070	p=0,959
Sol oksipital	1,097±0,112	1,180±0,085	p=0,443
Sağ nukleus kaudatus	0,885±0,065	0,949±0,106	p=0,124
Sol nukleus kaudatus	0,877±0,084	0,887±0,086	p=0,476
Sağ nukleus lentiformis	1,002±0,092	0,993±0,444	p=0,682
Sol nukleus lentiformis	1,016±0,084	0,983±0,051	p=0,065
Sağ insula	1,003±0,078	1,018±0,062	p=0,202
Sol insula	1,014±0,125	0,99±0,048	p=0,609
Sağ talamus	0,881±0,111	0,889±0,063	p=0,314
Sol talamus	0,902±0,116	0,881±0,084	p=0,878

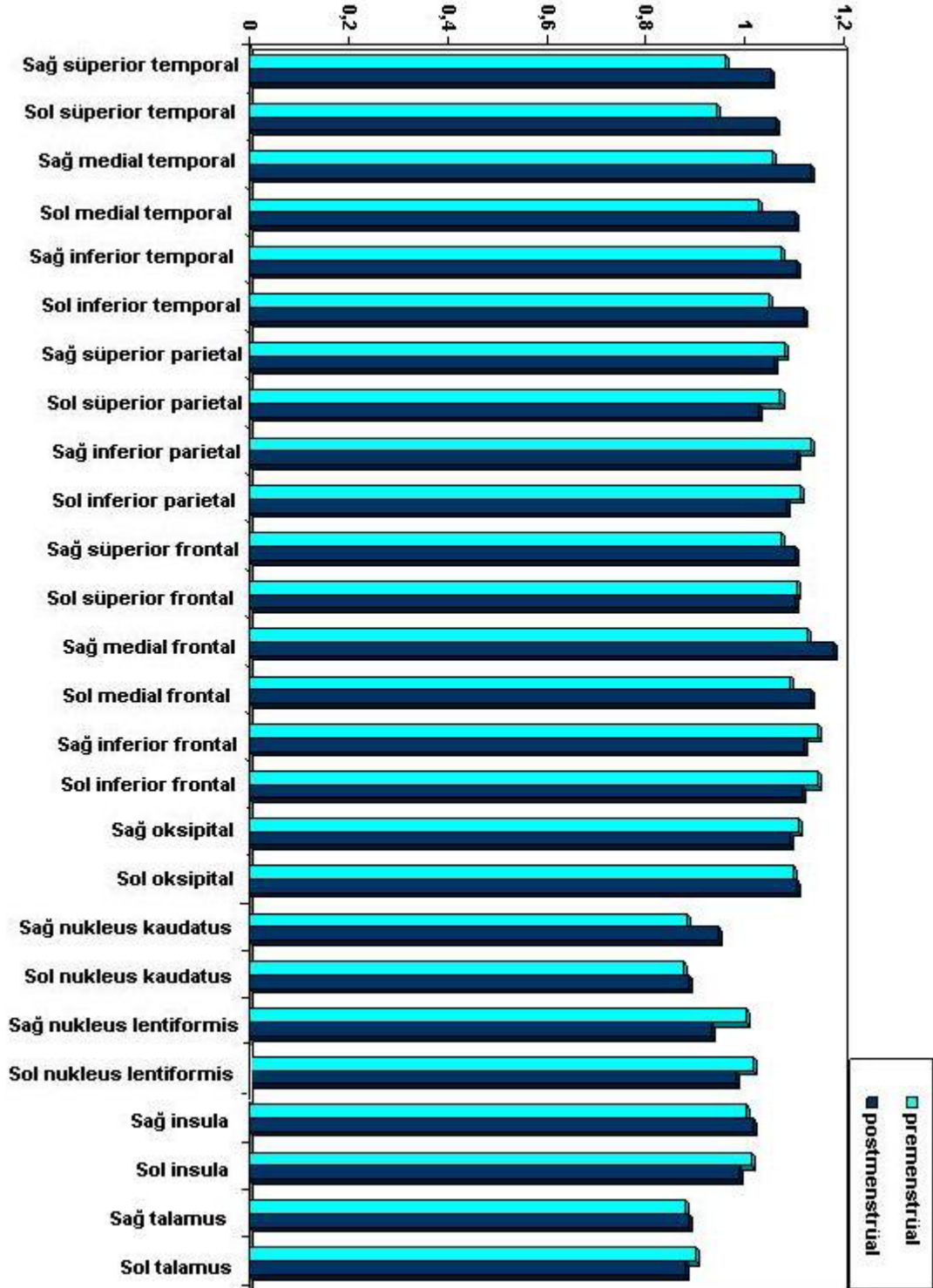
Tablo 6: Kontrol grubunda premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri

BEYİN BÖLGELERİ	PREMENSTRÜEL	POSTMENSTRÜEL	KARŞILAŞTIRMA
Sağ süperior temporal	1,141±0,143	1,09±0,80	p=0,185
Sol süperior temporal	1,111±0,099	1,096±0,090	p=0,575
Sağ medial temporal	1,175±0,138	1,165±0,106	p=0,838
Sol medial temporal	1,128±0,133	1,168±0,097	p=0,125
Sağ inferior temporal	1,116±0,783	1,136±0,076	p=0,359
Sol inferior temporal	1,148±0,098	1,176±0,075	p=0,476
Sağ süperior parietal	1,099±0,083	1,085±0,081	p=0,953
Sol süperior parietal	1,106±0,082	1,083±0,064	p=0,398
Sağ inferior parietal	1,205±0,131	1,083±0,081	p=0,286
Sol inferior parietal	1,159±0,118	1,187±0,114	p=0,385
Sağ süperior frontal	1,218±0,149	1,219±0,149	p=0,221
Sol süperior frontal	1,170±0,166	1,181±0,093	p=0,878
Sağ medial frontal	1,232±0,163	1,261±0,156	p=0,838
Sol medial frontal	1,221±0,170	1,230±0,139	p=0,284
Sağ inferior frontal	1,231±0,129	1,196±0,099	p=0,905
Sol inferior frontal	1,255±0,171	1,247±0,144	p=0,674
Sağ oksipital	1,208±0,156	1,187±0,118	p=0,675
Sol oksipital	1,180±0,085	1,125±0,076	p=0,440
Sağ nukleus kaudatus	0,935±0,095	0,952±0,072	p=0,340
Sol nukleus kaudatus	0,88±0,087	0,889±0,074	p=0,408
Sağ nukleus lentiformis	1,073±0,133	1,022±0,059	p=0,138
Sol nukleus lentiformis	1,013±0,098	1,007±0,072	p=0,918
Sağ insula	1,116±0,129	1,083±0,081	p=0,444
Sol insula	1,063±0,102	1,064±0,092	p=0,838
Sağ talamus	0,967±0,118	0,894±0,044	p=0,114
Sol talamus	1,00±0,112	0,936±0,028	p=0,097

Grafik 1: PMDD grubu ile kontrol grubunun premenstrüel dönemde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri



Grafik 2: PMDD tanısı alan grupta premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerleri



5. TARTIŞMA

PMDD, duygusal, davranışsal ve fiziksel belirtilerle giden bir ruhsal bozukluk şeklinde tanımlanabildiği (75) gibi, bir duygu durum bozukluğu varyantı veya bir durum regülasyon bozukluğu olarak da değerlendirilmiştir (3).

Çoğu kadın, menstrüel siklusun özgül fazı ile ilişkili olarak hafif düzeyde fizik ve emosyonel değişiklikler bildirmiş olmakla birlikte, DSM IV kriterlerinde PMDD, menstrüel siklusla ilişkili tekrarlayan disfori periyotları olarak tanımlanmış ve tanının yalnızca iş ve sosyal yaşam belirgin olarak etkilendiğinde konulacağı vurgulanmıştır(8).

Yapılan çalışmalarda, kadınların % 75'inin kendilerinde premenstrüel değişiklik tanımladıkları, ancak bunların % 4'üne klinik tanı konulabildiği tespit edilmiştir (76,77). Mortola ve arkadaşları, kadınların % 75'nin premenstrüel semptom tanımladığı ancak bu semptomların, kadınların çoğunun günlük aktivitesini etkilemediğini bildirmektedir (78). DSM IV'ün PMDD için geliştirmiş olduğu kriterler klinisyenlere faydalı olduğu kadar sistematik araştırmaları da kolaylaştırmaktadır. Pozitif teşhis, en az 2 siklus boyunca mizaç ile ilgili 4 esas kriterden (duygu durumu labilitesi, irritabilite, anksiyete, depresif duygu durumu) en az birinin olması şartı ile birlikte semptomlardan en az beşinin varlığına dayandırılmıştır (8). Ancak Hurt ve arkadaşları çalışmalarında premenstrüel dönemle ilgili 150'den fazla semptom tanımlamıştır (79). PMDD prevalansı, kullanılan araştırma metoduna göre %14 ile % 45 arasında değişmekle beraber depresyon ve irritabilite en sık raslanan semptomlar olarak belirlenmiştir (80). Angst ve arkadaşlarının çalışmasında ise premenstrüel sendromlu kadınlarda irritabilite veya öfke en sık (%46,2) rastlanan semptom olarak tanımlanmış ve (%30,8) ile depresif duygu durumu, (%27,1) ile gerginlik ve (%4,9) ile anksiyete bu semptomu izlemiştir (81). Kessler ve arkadaşları, kadınlarda yaşam boyu depresyon görülme sıklığının erkeklerin yaklaşık 1,7 ile 2,7 katı olduğunu bildirmiştir (82), Weissman ve arkadaşları da bunu desteklemiştir (83). Depresyondaki cinsiyet farklılığı erken ergenlik yaşlarında başlamakta ve 50'li yaşların ortasına kadar sürmektedir, yani üreme çağını içermektedir. Yonkers'in çalışmasında PMDD tanısı alan kadınlarda yaşam boyu depresyon görülme sıklığı % 30 ile 70 arasında saptanmıştır (84). Ayrıca Harrison ve arkadaşları, Pearlstein ve arkadaşları, Severino ve arkadaşları da premenstrüel sendrom yada PMDD olan kadınlarda yaşam boyu depresif bozukluk

görülme sıklığının yüksek olduğunu çalışmalarında bildirmişlerdir (85,86,87). Kornstein yaptığı çalışmada, kronik depresyonu olan kadınların yarısında premenstrüel evrede depresif duygu durumu, irritabilite ve duygusal değişkenlik gibi semptomlarda alevlenme olduğunu saptamıştır (88). Warner ve ekibi sınırlı sayıda olguda yaptıkları çalışmada premenstrüel depresyonlu olgularda bulguların, kısa süreli olması dışında, kalitatif ve kantitatif olarak tümüyle major depresif bozukluk hastalarıyla benzer olduğunu söylemişlerdir (89). Halbreich ve arkadaşlarının çalışmasında (90) olduğu gibi bazı çalışmalarda, major affektif hastalıklarda premenstrüel sendrom birlikteliği yüksek prevalansda bildirilmiş olsa da, PMDD teşhisi için DSM-IV kriterlerine göre psikiyatrik hastalıklar ekarte edilmelidir (8).

Duygu durum bozuklukları ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda magnetic resonanse imaging (MRI) ile hipokampus(91), bazal ganglionlar (92), frontal (93) ve temporal (94) loblarda ki boyut değişiklikleri gösterilebilmiş olsa da bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin bu hastalıklarda yeri sınırlıdır. Pek çok psikiyatrik bozuklukta beyinde yapısal bir anormallik tespit edilemediğinden ve duygu durum düzenlemesinde önemli rolü olan bölgelerdeki bulgular, etyopatogenez hakkında bilgi verebileceğinden, işlevsel değişiklikleri belirleyen ve nöranal aktiviteyi ölçmeye yönelik fonksiyonel görüntüleme teknikleri önem kazanmıştır. Nemeroff ve arkadaşları da PET ve SPECT teknikleri kullanılarak yapılan, beyin aktivitesinin fonksiyonel görüntülemesinin, oksidatif glikoliz ile ATP sentezi için gerekli olan oksijen ve glikozun kullanımındaki değişikliklerin lokalizasyonunu gösterdiğini ve bununda nöronal aktivite ile yüksek oranda korele olduğunu söylemişlerdir (95). Ayrıca bu yöntemler, nörotransmitter reseptörlerinin ve taşıyıcılarının lokalizasyon ve yoğunluğunu ölçmeye, sinaptik aktivitede oluşan değişikliklerin beyindeki bölgelerini belirlemeye de yardım ederler (96).

Duygudurum bozukluklarının beyin metabolik ve kan akımı bozukluğu ile ilişkili olabileceğini gösteren ipuçlarından ilki, depresif ve manik hastalarda bölgesel glukoz kullanımı, serebral kan akımı ve kan-beyin bariyerinde değişikliklerin tespit edilmesidir, diğeri ise tedavi sonunda yukarıda belirtilen değişikliklerin normale dönmesidir (97).

Kumar ve ekibi hayatın geç dönemlerinde depresyon yaşayan hastalarda yaptıkları PET çalışmasında neokortikal, subkortikal ve paralimbik bölgelerde glikoz metabolizmasında anlamlı düzeyde azalma tespit ettiler (98). Baxter ve arkadaşları ise bipolar ve unipolar depresyonu olanlarda FDG-PET ile yaptıkları çalışmada sol anterolateral prefrontal kortekste depresyonun şiddetiyle ilişkili hipometabolizmayı gösterdiler (99). Bench ve ekibi de yine major depresyonlu hastalarda PET O-15 H₂O ile sol anterolateral prefrontal kortekste azalmış bölgesel kan akımını gösterdiler (100). Post ve arkadaşlarının PET-FDG ile yaptıkları çalışmada ise, bipolar depresyonlu hastalarda temporal lobda azalmış metabolizma tespit edildi (101). Sackeim ve ekibi, Xenon kullanarak yaptıkları SPECT çalışmasında, depresyonlu hastalarda frontal ve superior temporal loblarda azalmış bölgesel kan akımı olduğunu gösterdiler (102). Mayberg ve arkadaşları ile Austin ve ekibi de yaptıkları çalışmalarda Tc-99^m HMPAO kullanılarak, depresyonlu hastalarda frontal ve temporal loplarda benzer bulgular tespit etmişlerdir (103, 104). Tutuş ve arkadaşlarının unipolar depresif hastalarda yaptıkları çalışmada sağ temporal lob perfüzyonunun remisyon döneminde, depresif epizodlarla kıyaslandığında, önemli derecede arttığını saptadılar (105). Depresyonlu hastalarda temporal lobda volüm azalması üzerinde durulmuşsa da araştırmalar bunu tümüyle desteklememiştir. Kan akımında azalmaya işaret eden çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte temporal lobda yapısal patoloji henüz gösterilebilmiş değildir (97).

Vickers ve McNally, PMDD ve Panik bozukluk arasında, patofizyolojik veya psikobiyolojik bağlantılar olduğu hipotezinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada, her iki gruba da panik provakasyon testi uygulamışlar ve her iki grupta da panik atakların oranını oldukça yüksek bulmuşlardır. Yine aynı araştırmacılar, çalışmalarında panik bozuklukta atağa yol açan faktörlerin PMDD'li kadınlarda da benzer etkilere yol açtığını gözlemlemişlerdir (106). Klein, azalmış progesteron düzeyinin panik olasılığını artırdığını iddia etmiştir (107). Ontiveros ve arkadaşları Panik bozukluk hastalarında yaptıkları MRI çalışmasında sağ temporal lobda yapısal anormallikler olduğunu göstermişlerdir (108). Lee ve arkadaşları da, bölgesel beyin kan akımı değişikliklerini incelemek amacıyla panik bozukluk hastalarında, Tc99m HMPAO ile yaptıkları çalışmada, temporal bölgede azalmış kan akımını ve kan akımındaki bu azalmanın panik bozukluğun şiddeti ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (109).

PMDD ile ilişkili biyokimyasal olayları tetiklediği düşünülen faktörlerin en önemlilerinden biriside serotonindir. Serotonin reseptörlerinin beyinde ki bölgesel dağılımını PET ile göstermek mümkündür (110). Duygu durum bozukluğu olan hastalarda ¹¹C-way-100635 kullanılarak yapılan PET çalışmalarında, medial temporal korteks ve dorsal raphe nukleusda serotonin reseptörlerinden 5HT1A düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (111,112). Presinaptik 5HT1A reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu dorsal raphe nukleus, santral serotonerjik nörotransmisyonun önemli düzenleyicilerinden biridir (113) ve bu bölgede serotonerjik mekanizmada görülen değişikliklerin major depresyonunun patofizyolojisinde temel oluşturduğu ileri sürülmektedir (114,115). Jovanovic ve ekibinin yaptığı bir çalışmada ise PMDD’li kadınlarda ¹¹C-way-100635 kullanılarak yapılan PET çalışmasında, PMDD’liler ve kontrol grubu arasında, menstrüel siklus faz incelemelerinde dorsal nukleus raphe bölgesinde 5 HT1A reseptör bağlanma oranında değişiklik saptanmıştır (116). Serotonin prekürsörü olan 5-HTP ile yapılan diğer bir PET çalışmasında, Erriksson ve arkadaşları tarafından serotoninin fonksiyonunda azalma ile premenstrual duygu durumu semptomlarında kötüleşme arasındaki birliktelik değerlendirilmiş ve esas duygu durumu semptomlarında kötüleşme ile beyin serotonin prekürsör tutulumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (117).

Bizim SPECT sonuçlarımız, PMDD’li grupta premenstrüel evrede her iki temporal lop superior ve medialinde ayrıca sol temporal lop inferiorunda azalmış bölgesel kan akımı olduğunu ortaya koydu. PMDD’li grupta post menstrüel evrede yapılan ikinci SPECT sonuçları ise bu alanların normale döndüğünü gösterdi. PMDD’li grubun premenstrüel evredeki SPECT sonuçları, kontrol grubunun bu evredeki SPECT bulguları ile karşılaştırıldığında PMDD’li grupta her iki temporal lop superioru, sol temporal lop inferioru ve sağ kaudat nukleusda azalmış bölgesel kan akımı olduğu tespit edildi. PMDD’li grup ile kontrol grubunun post menstrüel evredeki SPECT sonuçları arasında ise anlamlı fark tespit edilemedi. Aynı şekilde kontrol grubunun premenstrüel ve postmenstrüel evredeki SPECT sonuçları arasında da anlamlı bir fark yoktu.

Buchpiguel ve arkadaşları da, premenstrüel sendromlu kadınlarda Tc-99^m HMPAO ile beyin kan akımını değerlendirdikleri çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta grubunda, premenstrüel evrede, postmenstrüel evre ve kontrol grubuna

kıyasla temporal bölge ve bazal ganglionlarda beyin kan akımında azalma olduğunu tespit etmişlerdir (118)

Sonuç olarak, çok sayıda kadının reproduktif dönemde yaşamını etkileyen PMDD'de, beyinde tespit ettiğimiz, kan akımı değişikliklerinin daha geniş katılımlı çalışmalarla değerlendirilerek PMDD'li kadınlarda etkilenen beyin bölgeleri hakkında daha net sonuçlara varılabileceğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Premenstrüel Disforik Bozukluk Tanısı Alan Kadınlarda Bölgesel Beyin Kan Akımı Değişikliklerinin Tc-99m HMPAO Beyin Perfüzyon SPECT ile Değerlendirilmesi

Premenstrüel disforik bozukluk (PMDD), menstrüel siklusun geç luteal fazında ortaya çıkan menstrüasyondan sonra kaybolan duygusal, davranışsal ve fiziksel semptomları içeren klinik bir tablodur. Depresif duygu durumu, disfori, irritabilite, anksiyete, duygusal labilite, konsantrasyon güçlüğü, şişkinlik, kilo artışı, mastodinia, abdominal rahatsızlık ve ağrı, enerji azlığı, baş ağrısı en sık rastlanan semptomlardır.

Tanısı DSM- IV kriterleri ile konulan PMDD'nin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, nörotransmitterler, reproduktif hormonlar, endojen opiatlar ve genetik faktörler gibi çeşitli biyolojik teoriler ileri sürülmektedir. PMDD'li kadınlarda bu faktörler ile ilgili birçok çalışma yapılmış ancak beyin kan akımı ve metabolizmasındaki değişiklikler yeterince araştırılmamıştır.

Biz çalışmamızda, PMDD tanısı alan kadınlarda premenstrüel ve postmenstrüel dönemlerde ki bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin Tc-99m HMPAO beyin perfüzyon SPECT ile değerlendirilmesini ve bulguların kontrol grubu ile karşılaştırarak, farklılıkların ortaya konmasını amaçladık. Çalışma grubumuz PMDD tanısı konulan 10 hasta ve 10 sağlıklı olgudan oluştu. Her olguya premenstrüel ve postmenstrüel dönemde iki kez beyin perfüzyon SPECT çalışması yapıldı. PMDD tanısı alan olgular GKÇ'ye göre semptomların pik yaptığı premenstrüel günler ve şikayetlerin geçtiği postmenstrüel (5-10. günler arasında) dönemde çekime alındı. 26 farklı beyin bölgesinden ilgi alanları çizilerek bu bölgelerdeki ortalama sayımlar alındı. Elde edilen bölgesel beyin kan akımı değerlerinin normalizasyonu için serebellum değerleri referans olarak kullanıldı. Premenstrüel evrede beyin perfüzyon SPECT' lerinin karşılaştırılması sonucunda PMDD'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla sağ süperior temporal, sol süperior temporal, sol inferior temporal, sağ nukleus kaudatus bölgelerinde bölgesel beyin kan akımı değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. PMDD'li hastaların premenstrüel ve postmenstrüel evredeki SPECT çekimleri karşılaştırıldığında ise sağ süperior temporal, sol süperior temporal, sağ medial temporal, sol medial temporal ve

sol inferior temporal bölgelerinde beyin kan akımı değerleri premenstrüel dönemde postmenstrüel döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Sonuç olarak kadınların reproduktif dönemde yaşamını etkileyen PMDD’de, bizim temporal lopda tespit ettiğimiz, bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin daha geniş katılımlı çalışmalarla değerlendirilmesinin, PMDD’de etkilenen beyin bölgeleri hakkında daha net sonuçlara varılmasına yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: PMDD, SPECT, rCBF, Temporal lop

7. SUMMARY

The evaluation of changes in rCBF with Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in premenstrual dysphoric disorder

PMDD is a clinical disorder consisting of distressing mood, behavioral and physical symptoms arising during the late luteal phase of a women's menstrual cycle. More common symptoms of PMDD are depressed mood, dysphoria, irritability, tension, affect lability, decreased concentration, feeling over-whelmed, insomnia, weight gain, breast tenderness, bloating, muscle/joint pain and headaches. Although definite cause of PMDD is unknown, some biological theories put forward and most common accepted ones include the involvement of serotonin, reproductive hormones, endogenous opiates, and the role of genetics. On the other hand, there are not enough studies demonstrating the relation between PMDD and regional cerebral blood flow. The main purpose of this study was to determine the regional cerebral blood flow changes in PMDD using SPECT imaging.

The study enrolled 10 PMDD patients who were diagnosed using DSM-IV criteria. 10 healthy young women were used for control group. All subjects underwent two SPECT scans in pre and postmenstrual period. In PMDD group, the first scan was performed as close as possible to the time of peak premenstrual symptoms and second in postmenstrual period, between days 5 and 10 following the next menses. The analyses were applied using a semiquantitative technique by examining 26 different various regions of interest.

When the rCBF compared between PMDD and control group in premenstrual period, rCBF of PMDD group was found significantly decreased in right superior temporal, left superior temporal, left inferior temporal and right nucleus caudatus.

In the evaluation of the rCBF of PMDD patients in pre and postmenstrual period, premenstrual rCBF of right and left superior temporal, right and left medial temporal and left inferior temporal was detected significantly decreased.

In conclusion, our preliminary data showed a significant decrease in rCBF of bilateral temporal lobes in premenstrual period of PMDD patients. On the other hand, further studies with larger samples of subjects need to investigate the changes of rCBF and their importance in PMDD patients.

Key Words: PMDD, SPECT, rCBF, temporal lobe

8. KAYNAKLAR

1. Osofsky HJ, Blumenthal SJ. Menstrually Related Mood Disorders: Premenstrual Syndrome. *Current Findings and Future Directions*. Washington, DC: American Psychiatric Press,1985
2. Dennerstein L, Burrows GD. Affect and the menstrual cycle. *J Affect Disord*. 1979;1(2):77-92.
3. Parry BL, Berga SL. Premenstrüel Disforik Bozukluk. In: Sadock BJ, Sadock VA, In: Aydın H, Bozkurt A çeviri ed. *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*.3.cilt. 8.Baskı. Ankara:Güneş Kitabevi,2007;2315-2323
4. Frank RT. Hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry*. 1931;26:1053-1057.
5. Coughlin PC. PMS: How marital satisfaction and role choice affect symptom severity. *Soc Work*.1990; 35:351-355.
6. Dalton K. Once a month. California, Hunter House.1979;195-196.
7. DSM III-R: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition-revised. Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.
8. DSM IV Mental bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı,1994
9. Hurt SW, Schnurr PP, Severino SK, Freeman EW, Gise LH, Rivera-Tovar A, Steege JF. Late luteal phase dysphoric disorder in 670 women evaluated for premenstrual complaints. *Am J Psychiatry*. 1992; 149 (4):525-30.
10. Sanders D, Warner P, Backstrom T, Bancroft J. Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle. I. Changes in mood and physical state: description of subjects and method. *Psychosom Med*. 1983; 45(6): 487-501.
11. Seippel L, Eriksson O, Grankvist K, von Shoultz B, Backstrom T. Physical symptoms in premenstrual syndrome are related to plasma progesterone and desoxycorticosterone. *Gynecol Endocrinol*. 2000; 14(3):173-81.
12. Beck LE, Gevirtz R, Mortolo JF. The predictive role of psychosocial stress on symptom severity in premenstrual syndrome. *Psychosom Med*. 1990; 52: 536-543.
13. Logue CM, Moos RH. Perimenstrual symptoms: Prevalence and risk factors. *Psychosom Med*. 1986; 48: 388-414.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Neuroendocrinology. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Third Edition. William and Wilkins.1983;41-74.
15. Trickey R. Women, hormones, and the menstrual cycle. Sydney: Allen&Unwin.1998.
16. Dinan GT, O'keone V:The premenstrual syndrome: a psychoneuroendocrine perspective. In: Bailliere T.(Ed). Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol.5, 1991,No:1
17. Clara AW: Hormones, Beaviour and the menstrual cycle. *J of Psychosom. Research*. 1985;29:225-233.
18. Chihal HJ: Indications for drug therapy in premenstrual syndrome patients. *J Reprod Med*. 1987;32(6): 449-452.
19. Halbreich U, Holtz I,Paul L. Premenstrual Changes. Impaired hormonal changes. *Endocrinol Metab Clin N Am*.1988;17(1):173-194.

20. Shaughn PM, Symonds EM. Prolactin levels in the premenstrual syndrome. *Brit J Obstet Gynaecol.*1982;89:306-308.
21. Wilson MA. Menstrual disorders: Premenstrual syndrome, dysmenorrhea, amenorrhea JOGN Nursing(Suppl),1984;11-19
22. Giulio GD, Reissing ED. Premenstrual dysphoric disorder: Prevelence, diagnostic, considerations, and controversises. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology.* 2006;27(4):201-210.
23. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, Galloway DS, RoyByrne P, Andersen R, Merriam GR. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and control subjects. *Am J Obstet Gynecol.*1988;47:570-573.
24. Halbreich U, Endicott J, Goldstein S, Nee J.Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;74:576-586.
25. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:55-99.
26. Bancroft J, Backstrom T: Premenstrual sndrome. *Clin Endocrinology* 1985;22:313-336.
27. Sondheimer SJ, Freeman E,Rickels K: Gynecologic PMS program hormonal influeces on symptom manifestatio. In: Gise LH (Edt).*The Premenstrual Syndrome*, New York, Churchill Livingstone,1988.
28. Petersen JL, Obstetrics and Gynecology. In: Stoudemmire A, Fogel BS (Edt). *Principles of Medical Psychiatry*. Grune and Stratton, Inc Orlando,1987.
29. Magos A: Effect of the menstrual cycle on medical disorders. *Br J Hos Med.* 1985;35(2):68-77.
30. Magos AL, Zilkha KJ, Studd JWW. Treatment of menstrual migraine by ostrodiol implants. *J Neurology, Neurosurg and Psych.*1983;46:1044-1046.
31. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-1136.
32. Rapkin AJ, Edelmath E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987;70: 533-537.
33. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome&premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology.*2003; 28:39-53.
34. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in post menopausal women. *Biol Psychiatry* 1995;37:434-441.
35. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K. Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology* 1997;48:8-15.
36. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord.* 1994; 32(1): 37-44.
37. Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebocontrolled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry* 1999;45:313-320.
38. Parry BL, Berga SL, Kripke DF, Klauber MR, Laughlin GA, Yen SS, Gillin JC. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin serotonin in premenstrual depression. *Arch Gen Psyciatry.*1990;47:1139-1146.
39. Chuong CJ, Coulom CB, Kao PC, Bergstralh EJ, Go VL. Neuropeptide levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 1985;44(6):760-765.

40. Facchinetti F, Martignoni E, Petraglia F, Sances MG, Nappi G, Genazzani AR. Premenstrual fall of plasma beta endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:570-573.
41. Giannini AJ, Martin DM, Turner CE. Beta-endorphin decline in late luteal phase dysphoric disorder. *Int J Psychiatry Med* 1990;20:279-284.
42. Giannini AJ, Sullivan B, Sarachene J, Loiselle RH. Clonidine in the treatment of premenstrual syndrome: a subgroup study. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 62-63.
43. Harrison W, Sharpe L, Endicott J. Treatment of premenstrual symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 1985; 7: 54-65.
44. Mc Neily AS, Chard T. Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol.* 1974; 3: 105-112.
45. Reid RL, Yen SC. Premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.*1981;139:85-104.
46. Vekemans M, Delvoeye P, L'Hermite M, Robyn C. Serum Prolactin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinology.* 1977;44(5):989-993.
47. Benedek-Jaszmann LJ, Hearn-Sturtevant MD. Premenstrual tension and functional infertility. Aetiology and treatment. *Lancet*, 1976;22, 1095-1098.
48. Vance ML, Evans WS, Thorner M. Bromocriptine. *Ann Intern Med.*1984; 100:78-91.
49. Abraham GE, Hargrove JT. Effect of vitamin B₆ on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndromes. A doubleblind cross-over study. *Infertility.* 1980;3:155-161.
50. Vickers K., McNally R.J. Is premenstrual dysphoria a variant of panic disorder? *Clinical Psychology Review* 2004; 24: 933-956.
51. Bancroft J, Backstrom T. Premenstrual syndrome. *Clin Endocrinol* 1985;22:313-336.
52. Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:233-255.
53. Sondheimer SJ, Freeman EW, Schotlop B, Rickels. Hormonal changes in premenstrual syndrome. *Psychosomatics* 1985; 26: 803-810.
54. Dennerstein L, Spencer GC, Burrows GD. Mood and the menstrual cycle. *J Psych Res.* 1984; 18:1-12.
55. Faratian B, Gaspar A, O'Brien, Johnson IR, Filshie GM, Prescott P. Premenstrual syndrome: Weight, abdominal swelling, and perceived body image. *Am J Obstet Gynecol.*1984; 150: 200-204.
56. Hegedus L, Karstrup S, Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. *Am J Obstet Gynecol.*1986; 155(1): 142-145.
57. Roy-Bryne P, Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, Blank D. TSH and prolactin responses to TRH in patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1987; 144(4):480-484.
58. Balkan S. *Serebro Vasküler Hastalıklar*, Ankara, Güneş Kitabevi, 2002;1:1-8
59. Kapucu Ö, Akdemir Ö, Durak H, Kaya GÇ, Kaya M, Sarıkaya A, et al. *Turk J Nucl Med:* 2001; Vol.10, (supp);15-22.
60. Raichle ME. Brain edema: evaluation in vivo with positron emission tomography. *Adv Neurol.* 1980;28:423-7
61. Yarowsky PJ, Ingvar DH. Symposium summary. Neuronal activity and energy metabolism. *Fed Proc* 1981;40(9):2353-2362.

62. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in humansubjects. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83(4):1140-1144.
63. Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice: Part I: Perfusion. *J Nucl Med* 2001; 42: 259-271.
64. Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med.* 1987;28(2):191-202.
65. Lassen NA, Henriksen L, Paulson O. Regional cerebral blood flow in stroke by inhalation and emission tomography. *Stroke.* 1981;12:284-287.
66. Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, Fujita T, Mukai T, Saji H, et al. Regional dynamics of N-isopropyl-(123I)p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med.* 1989;30(2):150-6.
67. Creutzig H, Schober O, Gielow P, Friedrich R, Becker H, Dietz H, Hundeshagen H. Cerebral dynamics of N-isopropyl-(123I)p-iodoamphetamine. *J Nucl Med.* 1986;27(2):178-83.
68. Kapucu Ö, Akdemir ÜÖ. Radyonüklid görüntüleme temel prensipler: Spect görüntüleme. *T Klinikleri Nükleer Nöro-Psikiyatri* 2003; 4:6-12
69. Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Forster AM, Andersen AR, Lassen NA. The retention mechanism of technetium-99m-HM-PAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:4-12.
70. Suess E, Malessa S, Ungersböck K, Kitz P, Podreka I, Heimberger K, et al. Technetium-99m-d,1-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) uptake and glutathione content in brain tumors. *J Nucl Med* 1991;32(9):1675-1681.
71. Koyama M, Kawashima R, Ito H, Ono S, Sato K, Goto R, et al. SPECT imaging of normal subjects with Tc-99m HMPAO and Tc-99m ECD. *J Nucl Med* 1997;38:587-592.
72. Tatsch K, Asenbaum P, Bartenstein P, Catafau A, Haldin C, Pilowsky LS, Pupi A. European Association of nuclear Medicine Procedure Guidelines for Brain Perfusion SPET using Tc^{99m} labelled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Me* 2002;29:36-42.
73. Mountz JM, Bradley LA, Alarcon GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *The Am J Med Sci* 1998;315(6): 385-396.
74. Guerra UP. Brain SPECT; A normal brain morpho-functional atlas.
75. Akdeniz F, Gönül AS. Kadınlarda Üreme olayları ile depresyon ilişkisi. *Klinik Psikiyatri* 2004;2:70-74.
76. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late Luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry.* 1990; 147:1634-1636.
77. Freeman EW, De Rubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res.* 1996;65:97-106.
78. Mortola JF, Girton L, Beck L, Yen SS. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol.* 1990; 76(2):302-307.
79. Hurt SW, Schnurr PP, Severino SK, Freeman EW, Gise LH, Rivera-Tovar A, et al. Late luteal phase dysphoric disorder in 670 women evaluated for premenstrual complaints. *Am J Psychiatry* 1992;149:525-530.

80. Haskett RF, Steiner M, Osmun JN, Carroll BJ. Severe premenstrual tension: delineation of the syndrome. *Biol Psychiatry*. 1980;15(1):121-139.
81. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 104(2):110-116.
82. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):85-96.
83. Weissman MM, Bland R, Joyce PR, Newman S, Wells JE, Wittchen HU. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):77-84.
84. Yonkers KA. The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(15):19-25.
85. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, Thoft JS, Jacobs E, Mieczkowski TA. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord*. 1990;20(2):129-34.
86. Harrison WM, Endicott J, Nee J, Glick H, Rabkin JG. Characteristics of women seeking treatment for premenstrual syndrome. *Psychosomatics*. 1989;30(4):405-11.
87. Severino SK, Hurt SW, Shindlecker RD. Spectral analysis of cyclic symptoms in late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(9):1155-1160.
88. Kornstein SG. The evaluation and management of depression in women across the life span. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 24:11-7.
89. Warner P, Bancroft J, Dixon A, Hampson M. The relationship between perimenstrual depressive mood and depressive illness. *J Affect Disord*. 1991;23(1):9-23.
90. Halbreich U, Endicott J, Nee J. Premenstrual depressive changes. Value of differentiation. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(5):535-542.
91. Krishnan KR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Shah SA, Na C, et al. Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(4):387-391.
92. Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Na C, Escalona PR, et al. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res*. 1991;40(2):95-9.
93. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):7-16.
94. Hauser P, Altshuler LL, Berrettini W, Dauphinais ID, Gelernter J, Post RM. Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1989;1(2):128-34.
95. Nemeroff CB, Kilts CD, Berns GS. Functional brain imaging: twenty-first century phenology or psychobiological advance for the millennium? *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):671-673.
96. Killts CD. Use of functional brain imaging in understanding major psychiatric disorders: Profiles and promises, 153 rd Annual meeting of the American Psychiatric Association. May 13-18, Chicago, Abstrac book,2 22 C.
97. Öztürk E, Aydın H. Duygudurum Dizisi: Depresyonla İlgili Nöroanatomik çalışmalar 2001;3:126-131.

98. Kumar A, Newberg A, Alavi A, Berlin J, Smith R, Reivich M. Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: a preliminary positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(15):7019-7023.
99. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(3):243-250.
100. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992 ;22(3):607-615.
101. Post RM, DeLisi LE, Holcomb HH, Uhde TW, Cohen R, Buchsbaum MS. Glucose utilization in the temporal cortex of affectively ill patients: positron emission tomography. *Biol Psychiatry*. 1987;22(5):545-553.
102. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, Mukherjee S. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(1):60-70.
103. Mayberg HS, Jeffery PJ, Wagner HN, Simpson SG. Regional cerebral blood flow in patients with refractory unipolar depression measured with Tc-99m HMPAO SPECT [abstract]. *J Nucl Med*. 1991;32.(suppl):951.
104. Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, et al. Single photon emission tomography with 99mTc-exametazine in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord*. 1992;26(1):31-43.
105. Tutus A, Simsek A, Sofuoglu S, Nardali M, Kugu N, Karaaslan F, Gonul AS. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by single photon emission computed tomography in depressive disorders: comparison of unipolar vs. bipolar subtypes. *Psychiatry Res*. 1998;83(3):169-177.
106. Vickers K, McNally RJ. Is premenstrual dysphoria a variant of panic disorder? A review. *Clin Psychol Rev*. 2004;24(8):933-56.
107. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(4):306-317.
108. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Dery R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1989;1(4):404-408.
109. Lee YS, Hwang J, Kim SJ, Sung YH, Kim J, Sim ME, Bae SC, Kim MJ, Lyoo IK. Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *J Psychiatr Res*. 2006;40(6):528-534.
110. Farde L, Ito H, Swahn CG, Pike VW, Halldin C. Quantitative analyses of carbonyl-carbon-11-WAY-100635 binding to central 5-hydroxytryptamine-1A receptors in man. *J Nucl Med*. 1998;39(11):1965-1971.
111. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry*. 1999;46(10):1375-1387.
112. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, et al. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with 11C WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(2):174-180.

113. Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, Lundberg J, Halldin C, Nordstrom AL. A PET study of 5-HT1A receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res.* 2006;148(2-3):185-193.
114. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci.* 1998;18(18):7394-7401.
115. Baumann B, Bielau H, Krell D, Agelink MW, Diekmann S, Wurthmann C, Trubner K, Bernstein HG, Danos P, Bogerts B. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychol Med.* 2002;32(1):93-103.
116. Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, Lundberg J, Halldin C, Nordstrom AL. A PET study of 5-HT1A receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res.* 2006;148(2-3):185-193.
117. Eriksson O, Wall A, Marteinsdottir I, Agren H, Hartvig P, Blomqvist G, et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res.* 2006;146(2):107-116
118. Buchpiguel C, Alavi A, Crawford D, Freeman E, Newberg A. Changes in cerebral blood flow associated with premenstrual syndrome: a preliminary study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000;21 (3):157-165.

EKLER

EK 1: PMDD için DSM-IV Kriterleri

- A. Menstrüasyondan bir hafta önce başlayan ve menstrüel kanamanın başlamasıyla birlikte birkaç günde kaybolan, en az bir tanesi esas belirtilerden olmak üzere beş belirti gereklidir.
- Depresif duygudurum veya disfori (esas belirti)
 - Anksiyete veya gerginlik (esas belirti)
 - Duygulanımda değişkenlik (esas belirti)
 - İritabilite (esas belirti)
 - Olağan etkinliklere karşı ilgi azalması
 - Konsantrasyon güçlüğü
 - Enerji azlığı
 - İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme yada aşırme
 - Hipersomni veya insomni
 - Denetimden çıkma duygusu
 - Diğer fiziksel belirtiler (örn. memelerde hassasiyet, şişkinlik, başağrısı, eklem yada kas ağrıları)
- B. Belirtiler iş, okul, günlük aktiviteler yada insan ilişkilerini engeller
- C. Belirtiler sadece bir bozukluğun alevlenmesine bağlı değildir
- D. A, B ve C kriterleri en az iki döngü boyunca ileriye dönük günlük ölçümlerle doğrulanmalıdır.

EK 2: Günlük Kayıt Çizelgesi

	sıkıntı	sinirlilik	depresyon	tedirginlik	Ruh halinde hızlı değişim	Kontrolü kaybetme hissi	Koordinasyonu bozukluğu	uykusuzluk	şaşkınlık	baş ağrısı	ağlama	yorgunluk	sızlama	Göğüste hassasiyet	kramp	Vücutta şişkinlik	Aşırı yeme arzusu	Günlük toplam skor
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		
19																		
20																		
21																		
22																		
23																		
24																		
25																		
26																		
27																		
28																		

- 0: semptom yok
1: hafif semptom
2: orta şiddette, günlük yaşantısını etkilemeyecek düzeyde
3: semptomlar günlük hayatını etkileyecek düzeyde
4: semptomlar çok şiddetli, günlük yaşantısını ciddi anlamda etkiler düzeyde